

VORKOMMEN UND VERTEILUNG VON SIDERIN
IM MENSCHLICHEN KNOCHENMARK UNTER
NORMALEN UND PATHOLOGISCHEN
BEDINGUNGEN

Jutta Barucchieri

1974





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik am Lehrstuhl
für Innere Medizin, spez.Hämatologie, der Universität München
(kommissarischer Vorstand: Prof.Dr.R.Marx)
und aus der Abteilung Hämatomorphologie, Institut für Hämatologie
der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung /
Assoziation EURATOM, München
(Vorstand: Prof.Dr.R.Burkhardt)

VORKOMMEN UND VERTEILUNG VON SIDERIN IM MENSCHLICHEN
KNOCHENMARK UNTER NORMALEN UND PATHOLOGISCHEN BEDINGUNGEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jutta Barucchieri

aus Zittau

München 1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

1. Berichterstatter:	Professor Dr. R. B u r k h a r d t
2. Berichterstatter:	Professor Dr. R. M a r x
Dekan:	Professor Dr. W. S p a n n

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Juni 1974



VORKOMMEN UND VERTEILUNG VON SIDERIN IM MENSCHLICHEN KNOCHENMARK UNTER NORMALEN UND PATHOLOGISCHEN BEDINGUNGEN

A. EINLEITUNG

Moderne Bilanzuntersuchungen bestätigen die Rolle des Knochenmarks als Hauptumsatzort des zur Blutbildung benötigten Eisens. Sie geben jedoch keinen Aufschluß über die geweblichen Bedingungen dieses Umsatzes. Diese sind vor allem infolge der schwierigen histologischen Präparation des markhaltigen Knochens noch zu wenig bekannt. Die folgenden Untersuchungen an mit neuen Methoden gewonnenem und verarbeitetem Biopsiematerial sollen zur Aufstellung histomorphologischer Kriterien des gestörten Eisenstoffwechsels im menschlichen Knochenmark beitragen.

B. LITERATURÜBERSICHT

MIKROSKOPIE UND HISTOCHEMIE

Geschichte

QUINCKE (85) prägte in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts den Begriff der Siderose für die pathologische Ablagerung von eisenhaltigem Material im Gewebe aufgrund von Untersuchungen bei perniziöser Anämie und im Tierexperiment. Histochemisch konnte er Eisen teils in gelöster, teils in körniger Form nachweisen. Er nahm an, daß die von Leukozyten und anderen Zellen ergriffenen Erythrozyten zu Eisen-Albuminaten in Milz und Knochenmark abgebaut und teilweise zur Erythrozyten-Neubildung verwendet, teilweise über die Leber ausgeschieden würden. Das Zwischenprodukt nannte er Reserveeisen.

JACOB (51) zeigte, daß Leber und Milz injiziertes Eisen speichern. LUBARSCH (62) fand auch bei Erschöpfungszuständen regelmäßig Eisen im Knochenmark. Nach GEISENBERG (35) handelt es sich beim Eisenpigment, das in körniger Form im Knochenmark abgelagert wird, um das Produkt des intrazellulär verarbeiteten Blutfarbstoffes.

Systematische Untersuchungen an menschlichen Organen führte als erster M.B. SCHMIDT (101) durch. Er fand Eisen in Leber, Milz und am häufigsten im Knochenmark, und zwar auch bei plötzlich aus voller Gesundheit oder nach kurzer Krankheit Verstorbenen. Er schloß daraus auf eine physiologische Erscheinung. An weißen Mäusen konnte er zeigen, daß das Knochenmark am Abbau der Erythrozyten weniger beteiligt, als Speicher für mikrochemisch nachweisbares Eisen aber bedeutender war als Leber und Milz. Über Generationen eisenfrei ernährte Mäuse zeigten gesteigerte Erythrozytenneubildung bei Eisenzusatz zur Nahrung; vorher bestehende Anämien kehrten zur Norm zurück. Umgekehrt fand er nach Aderlässen einen Schwund des histochemisch reagierenden Eisens im Knochenmark.

Auch MAXIMOW (66) stellte im Zytoplasma der Retikulumzellen des menschlichen Knochenmarks wechselnde Mengen von Pigmentkörn-

chen fest; er deutete diese Erscheinung als Folge der Phagozytose gealterter Erythrozyten.

Neuen Aufschwung erhielten die Eisenstudien im Knochenmark durch die Sternalpunktion. Allerdings war der Vorteil der Gewinnung von lebendem Material durch die Zerstörung des Gewebzusammenhangs erkauft. RATH und FINCH (87) - wie auch PRATT und JOHNSON (83) und STEVENS und Mitarbeiter (112), sowie teilweise NIXON und OLSON (79) - stützten ihre Untersuchungen auf ungefärbte Ausstrichpräparate, in denen das Hämosiderineisen als goldgelbe Granula erscheint. Andere Untersucher bevorzugten dagegen mit Berliner Blau (BEUTLER und Mitarbeiter (10), DAVIDSON und JENNISON (22), ELLIS und Mitarbeiter (26), HANSEN und WEINFELD (41), HUTCHISON (50), MASSHOFF und GRUNER (65), MOURIQUAND und Mitarbeiter (75), PEXA (80), PIRRIE (81), WERNER (125), ZIZZA und BLOCK (128)), bzw. mit Turnbullblau (VOGELBERG (120)) gefärbte Schnitte von aspirierten Gewebspartikelchen. HAUSMANN und Mitarbeiter (42a) sowie NIXON und OLSON (79) stellten eine recht gute Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen gefärbter und ungefärbter Schnitte fest.

Das postmortale Knochenmark wurde jüngst erneut auf sein Hämosiderinvorkommen mikrochemisch von BENZIE (6) und unabhängig davon von WERNER (125) untersucht.

GALE, TORRANCE und BOTHWELL (33) konnten durch eine von ihnen ausgearbeitete radioaktive Nachweisttechnik die Menge des gesamten Depoteisens, bestehend aus Ferritin und Hämosiderin, in Erwachsenenrippen, die bei Thorakotomien entfernt worden waren, feststellen. In guter Relation zu diesen Werten fanden sie die geschätzte Menge des cytochemisch nachweisbaren Eisens, des Hämosiderins. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten FINCH und Mitarbeiter (29 b).

Normalbefunde

Wie schon ASKANAZY und GEISENBERG (2, 35) fanden auch die neueren Untersucher bei Normalpersonen durchschnittlich eine geringe bis mäßige Hämosiderinmenge, die - nach übereinstimmender Meinung aller Untersucher - im Einzelfall allerdings stark schwanken kann (6, 14, 22, 26, 41, 44c, 45, 50, 75, 79, 83, 89, 112, 120, 123a, 125).

Der prozentuelle Anteil von Präparaten des Untersuchungsgutes, in denen Knochenmarkseisen nachweisbar war, wird von MASSHOFF und GRUNER (65) mit 40 %, von WERNER (125) mit 75 % und von ZIZZA und BLOCK (128) sowie HUTCHISON (50) mit 100 % angegeben; morphologisch stellt sich das anfärbbare Eisen bei Normalpersonen meist in amorpher Form dar; seltener als granuläre Partikel (42b, 128).

Weitgehende Übereinstimmung besteht bei den Untersuchern ferner über die Tatsache, daß die Eisenspeicher bei der Frau im Vergleich zum Mann weniger gefüllt sind (29d, 84, 93, 112, 123 a, 128), bzw. daß bei einem nicht unerheblichen Prozentsatz ein laut HEINRICH und BARTELS (44a) als prälatent oder latent zu bezeichnender Eisenmangel besteht. HEINRICH und BARTELS (44a) fanden bei einer Screeninguntersuchung in Hamburg mittels 59-Fe-Absorption bei 40 % "gesunder" menstruierender Frauen einen prälatenten oder latenten Eisenmangel (44a), im letzten Drittel der Schwangerschaft sogar in 100 % (44b). Demgegenüber bestand bei Männern nur dann ein Eisenmangel, wenn sie gelegentlich oder dauernd Blut spendeten (Frequenz des Eisenmangels 55% bzw. 100 %). Die wahrscheinlich auf menstruelle Blutverluste zurückzuführende geringere Eisenspeicherung bei der Frau wurde auch bei Untersuchungen über die Häufigkeit des latenten Eisenmangels in anderen Ländern bestätigt (36, 39, 70, 84, 99). Die Frage, inwieweit diese Tatsache als physiologisch zu werten ist, ist noch nicht endgültig geklärt (118 a).

Das Maß der Eisenspeicherung im Knochenmark wird ferner offenbar vom Alter beeinflusst:

Bei 7 Neugeborenen fand GEISENBERG (35) kein Knochenmarkseisen, was von ASKANAZY (2) auf die erst während der ersten 14 Lebenstage stattfindende Eisenspeicherung aus dem postpartalen Erythrozytensturz zurückgeführt wird. Nach den Untersuchungen von SEIP und HALVORSEN (106) enthält das Knochenmark auch während der ersten Lebenstage sehr geringe Eisenmengen: mit histochemischen Methoden ergab sich sowohl an autoptischem Material (6) als auch an Sternalpunktaten bei Reif- und Frühgeborenen (107) ein kontinuierlicher Anstieg der Knochenmarkssiderose, dem wiederum ein Abfall bis zum vollständigen Fehlen von Hämosiderin im Alter von 2-3 Monaten folgt. Dem entsprechen die

Befunde von GÖTZE und Mitarbeitern (37a), die stichprobenartig das Makrophageneisen bei Kindern in den ersten 3 Lebensmonaten überprüften und es als normal befanden; nach diesem Lebensalter war es erniedrigt oder überhaupt nicht nachweisbar. Auch BETKE (9a) stellte niedrigere Speicherwerte in der Zeit bis zum 2. Lebensjahr fest, die auf den hohen Eisenbedarf durch den starken Anstieg des Blut- und Muskelvolumens zurückzuführen sind, und die zur bekannten "physiologischen" Eisenmangelanämie dieser Altersstufe führen können. - MANCHANDA und Mitarbeiter (64) schlossen in ihre Untersuchungen auch ältere, offenbar gesunde indische Kinder ein (180 Kinder, von denen 1/3 über 6 Jahre alt war); sie stellten bei 56% einen prälatenten bis latenten Eisenmangel fest. Eine im Vergleich zum Erwachsenen subnormale Menge an gespeichertem Eisen beobachteten auch MOURIQUAND und Mitarbeiter (75a) und STURGEON (113a). Die Diskussion, ob diese Eisenspeicherung bei wachsenden Kindern als physiologisch zu bezeichnen ist, ist ebenfalls noch nicht abgeschlossen.

Zu einem zweiten "Tief" in der Eisenspeicherung kommt es nach Abschluß der Wachstumsperiode (9a), das laut VERLOOP (118) oft vorübergehend ist.

Bei dem Versuch verschiedener Autoren, die Menge der Hämosiderineinlagerung im Knochenmark des Erwachsenen dem Lebensalter zuzuordnen, ergaben sich teilweise widersprechende Ergebnisse.

BENZIE (6) beobachtete eine eindeutig steigende Tendenz der Eisenablagerung im Knochenmark mit zunehmenden Lebensalter, die für männliche Personen früher beginnt als für weibliche. WEINFELD (123a) konnte anhand seiner Bestimmungen der gesamten Nicht-Häm-Eisenkonzentrationen im Knochenmark eine Erhöhung der Siderineinlagerung im Alter nur für Männer bestätigen und nach seinen Untersuchungen wird diese Tendenz bei einem Lebensalter über 55 Jahre deutlich geringer; bei Frauen konnte er nach der Menopause keine wesentlich höhere Eiseneinlagerung feststellen.

Laut VERLOOP (118) scheint es zu einem gewissen Ausgleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede im Alter zu kommen, da

einerseits der latente Eisenmangel der nicht mehr menstruierenden Frauen weniger häufig zu sein scheint (HALLBERG (39) stellte einen solchen in einer Gesamtfallzahl von 260 Frauen bei fast 50 % der noch nicht 50-jährigen, aber nur in 25% der über 50-jährigen fest), andererseits auch Männer über 65 Jahre häufiger einen Eisenmangel aufweisen, und zwar wegen ungenügender Eisenzufuhr in der Nahrung, wegen okkultur Blutverluste und eventueller Veränderungen in den Körpergeweben durch Inaktivität.

Weitere Befunde, die den Zusammenhang zwischen der Menge der Siderineinlagerung und dem Lebensalter betreffen, stammen von RECHENBERGER und SCHAIRER (89), die im Alter eine Verschiebung des Verhältnisses von Ferritin zu Hämosiderin zugunsten des letzteren in den Depotorganen feststellten, und von WERNER (125), der keinen Geschlechtsunterschied bei der Siderineinlagerung im Knochenmark feststellen kann; im höheren Alter fand er sie eher etwas abnehmend, weshalb man seiner Meinung nach nicht von Abbaupigment sprechen kann.

Befunde bei verschiedenen Krankheiten

Besonders häufig wurde versucht, den Hämosideringehalt des Knochenmarks zu verschiedenen hämatologischen Erkrankungen in Bezug zu setzen.

Zahlreiche Autoren (6, 10, 14, 18c, 22, 26, 41, 50, 65, 80, 83, 87, 112, 120, 125, 128) stimmen darin überein, daß das Fehlen von Eisen im Knochenmark als das verlässlichste Kriterium zur Diagnose eines Eisenmangels und als Indikation für eine Eisentherapie zu betrachten ist. LUNDIN (63) fand in diesen Fällen eine gute Übereinstimmung zwischen fixierten Schnitt- und Ausstrichpräparaten. Auch latente Eisenmangelzustände mit noch normalen hämatologischen Daten können durch das Fehlen von Speichereisen im Knochenmark nachgewiesen werden; nach der Therapie findet sich solches im Knochenmark (6, 10, 112, 120). Lediglich MASSHOFF und GRUNER (65) können keine Beziehung zwischen der Eisenmangelanämie und fehlendem Siderin im Knochenmark feststellen.

Verminderte bis fehlende Eisenspeicherung wurde öfters bei chronischen Blutungen festgestellt (41, 83, 120). RATH und FINCH (37) wiesen aber darauf hin, daß sich chronischer Blutverlust und vermehrte Eisenresorption lange Zeit die Waage halten können; sie fanden bei einem Patienten mit Zirrhose und Nephritis beträchtliche Siderinmengen im Knochenmark.

Bluttransfusionen führen, wie mehrere Autoren feststellten (6, 22, 76, 85, 117, 120, 128), zu einer starken bis stärksten Siderose im Knochenmark, wahrscheinlich weil das Eisen aus den transfundierten Erythrozyten nicht normal abgebaut werden kann (68). In 27 Fällen, die kurz vor ihrem Tode Bluttransfusionen erhielten, ergab sich aber kein wesentlicher Einfluß auf die Siderineinlagerung im Knochenmark (6).

Massive Siderinspeicherung im Knochenmark wurde ferner nach parenteraler Eisentherapie beobachtet (10, a-c, 20, 41, 42, 44 b, 84, 103, 112, 120), wobei die Ablagerungen meist als große, gleichmäßige Granula beschrieben werden (41, 42b, 112). Es wurde darauf hingewiesen, daß nach parenteraler Eisentherapie trotz histochemisch nachweisbarem Knochenmarkseisen ein erneuter Eisenmangel auftreten kann (42, 53, 79, 112).

Eine erwartungsgemäß massive Speicherung von Eisen im Knochenmark beschrieben RATH und FINCH (37), ferner VOGELBERG (120) und ZIZZA und BLOCK (128) bei der Hämochromatose. BEUTLER und Mitarbeiter (10 c) sprechen von einer nicht übermäßigen, aber charakteristischen Knochenmarkssiderose, nämlich körnigen Eisenansammlungen in verhältnismäßig wenigen Retikulumzellen. Bei der idiopathischen Hämochromatose stellen sich die Granula feinkörniger dar als bei der sekundären, bei der die Eisenanhäufungen mehr klumpenartig sind (10 c). HEILMEYER und Mitarbeiter (4) weisen darauf hin, daß eine enorme Eisenspeicherung vor allem in Leber, Pankreas, Haut, aber relativ geringer in Milz und Knochenmark nachzuweisen ist (ebenso 59).

Schon SAKANAZY (2) beobachtete bei der perniziösen Anämie sehr wechselnden Eisengehalt im Knochenmark. Diesen Befund bestä-

tigten viele Autoren (22, 43d, 50, 80, 87, 121). ZIZZA und BLOCK (128) fanden unter 3 Fällen einmal fehlendes Knochenmarkseisen - einen Befund, den er durch eine bestehende Malnutrition zu erklären versuchte. STEVENS (112) sowie WALLERSTEIN und POLLYCOVE (121) berichten von eher vermehrtem Knochenmarkseisen, das laut WEINFELD (123a) - als Gesamt-Nicht-Häm-Eisen im Knochenmark bestimmt - in seinem Mittelwert noch in den Normalbereich fällt, ohne Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten. MASSHOFF und GRUNER (65) fanden bei 7 Fällen von perniziöser Anämie in keinem Fall eine Siderineinlagerung im Knochenmark.

Auch bei den hämolytischen Anämien fand ASKANAZY (2) eine sehr variable Knochenmarkssiderose, was er auf die Abhängigkeit der Bilanz aus der hämolytischen Freisetzung von Eisen und dem hämatopoetischen Verbrauch zurückführte. Andere Untersucher stellten in der Mehrzahl der Fälle eine verstärkte Knochenmarkssiderose fest (10b, 12, 43d, 80, 117) und führten einzelne Fälle ohne mikrochemisch nachweisbare Siderineinlagerung im Knochenmark auf einen Eisenmangelzustand (80, 128), bzw. - in der Remissionsphase erworbener hämolytischer Anämien - auf eine schnelle Verwertung des zugeführten Eisens zurück.

Nach HEILMEYER (43 f) wird allgemein bei Blutkrankheiten, bei denen der Neuaufbau von Hämoglobin schwer darniederliegt, wie bei aplastischen Anämien, bei hämolytischen Anämien mit vermehrtem Plasmaeisen-Bindungsvermögen, akuten Leukämien und Panmyelophthisen das vom Blutzerfall freigewordene Eisen in den Depotorganen abgelagert, so daß diese mit Eisen, meist in Form des Hämosiderins, überfüllt sind.

Bei der Polycythämie wurde von mehreren Autoren das fehlende bzw. nur sehr gering vorhandene Speichereisen im Knochenmark beschrieben (13, 15, 22, 29d, 41, 50, 80, 83, 86). Auch ELLIS und Mitarbeiter (26) fanden bei 19 Patienten mit unbehandelter Polycythämie immer fehlendes Knochenmarkseisen, dagegen bei 23 Patienten mit sekundärer Polyglobulie normales bis vermehrtes Knochenmarkseisen; sie wiesen auf die Möglichkeit hin, hierdurch eine Differentialdiagnose zu treffen. - Die genannten Befunde konnten von BRODSKY (15), sowie NIXON und OLSON (79) und an einer größeren Fallzahl von BURKHARDT und Mitarbeitern

(18c) bestätigt werden.

Eine starke Siderose findet sich ferner bei bestimmten Formen der mesenchymalen Knochenmarksreaktion (18 b).

Weitere Untersuchungen haben die Menge des Speichereisens im Knochenmark bei Leukämien zum Gegenstand. DAVIDSON und JENNISON (22) fanden Knochenmarkseisen in sehr unterschiedlicher Menge, ebenso VOGELBERG (120), der die im Vergleich zu Normalpersonen insgesamt zu reichliche Siderineinlagerung in 12 Fällen auf die Transfusionsbehandlung, die 9 davon erhalten hatten, zurückführt. Für Leukämien beschrieben auch andere Autoren (10c, 26, 80, 83, 128) starke Schwankungen des lichtmikroskopisch nachweisbaren Speichereisens im Knochenmark. Das Fehlen der Knochenmarkssiderose wird von diesen Autoren als Ausdruck eines akuten oder chronischen Blutverlustes bzw. eines latenten Eisenmangels gewertet. Auch bei den Retikulosen finden DAVIDSON und JENNISON (22) ein quantitativ sehr variables Knochenmarkseisen.

VOGELBERG (120) fand bei 2 Fällen von Plasmozytom fehlendes Knochenmarkseisen, während PEXA (80) normale Eiseneinlagerung feststellte.

Bei rheumatischem Fieber stellten BERNHEIM und Mitarbeiter (7) eine starke Eisenüberladung der Retikulumzellen fest; auch MOURIQUAND und Mitarbeiter (75a) schildern eine Erhöhung der Eisenspeicherung in Retikulumzellen des Knochenmarks während der akuten Phase des rheumatischen Fiebers, ebenso wie bei der rheumatoiden Arthritis, und zwar bei der letzteren in 92 % bei sehr floriden bzw. in 65,2% bei mittelgradig floriden Verlaufsformen. Er deutet dies als Eisenavidität des retikuloendothelialen Systems, wie im Verlauf einer Infektion. RICHMOND und Mitarbeiter (90) und McCREA (69) dagegen fanden bei der rheumatoiden Arthritis immer, ELLIS und Mitarbeiter (25) in 50 % von 38 Fällen vermindertes oder fehlendes Knochenmarkseisen; ZIZZA und BLOCK (128) stellten in 3 Fällen sehr variable Eisenspeicherung im Knochenmark fest, von maximaler Siderineinlagerung bis hin zu Spuren.

RATH und FINCH (87) fanden bei 3 Patienten mit Lupus erythematoses jeweils eine sehr starke Eisenspeicherung.

Keine charakteristische Eisenmenge oder -verteilung im Knochenmark bei Mukoviszidose finden MOURIQUAND und Mitarbeiter (75b).

Weitere Einzelbefunde betreffen die vermehrte Knochenmarks-siderose bei Eiweißmangel (105a, 120, 127), bei Urämie (10b, 22, 26, 128), bei Knochenmarksaplasie (10b, 43d). Fehlendes Eisen im Knochenmark wurde bei Thrombopenie mit sonst normalem Blutbild (1 Fall von PEXA (80)) und bei "tired young women" (10 c) beobachtet.

Erhebliche Hämosiderinspeicherung im retikuloendothelialen System im Laufe von Infektionskrankheiten und bösartigen Geschwülsten wurde zuerst in der Milz beobachtet. So berichtet bereits LUBARSCHE 1927 (62) über Milzpulpa-hämosiderosen bei chronisch verlaufender Tuberkulose, Endokarditis lenta, Lymphogranulomatose und bei infektiösen Krankheiten im Säuglingsalter. Gleiche Befunde erhoben auch DIETRICH (24) und SIEGMUND (109) bei Endokarditis lenta.

Eine vermehrte Hämosiderinspeicherung wurde in der Folgezeit nicht nur in der Milz, sondern auch im Knochenmark bei Infektionskrankheiten wie Typhus abdominalis, Enteritis und bei endoplastischen Erkrankungen beobachtet (2). Diese vermehrte Knochenmarkssiderose, die sehr früh im Verlauf von akuten Infektionen, aber auch bei Neoplasmen und - in mäßigem Grade - bei chronischen Infekten auftritt (50, 128), wurde in der Folgezeit von vielen Untersuchern bestätigt (7, 10b, 16, 30, 60, 69, 75a, 77, 80, 87, 88, 90, 111, 114, 120). Eventuelle negative Befunde wurden auf einen latenten Eisenmangel zurückgeführt (26).

WERNER (125) dagegen fand bei Einteilung des Patientengutes in entzündliche, in nicht entzündliche Erkrankungen und in bösartige Geschwülste in allen drei Gruppen etwa die gleiche Frequenz der Siderineinlagerung wie bei Normalpersonen (in 87 %); lediglich bei den Malignomen konnte er eine Verschiebung zu stärkerer Siderinspeicherung beobachten. HANSEN und WEIN-

FELD (41) beobachteten bei infektiös-toxischer Anämie bei über einem Viertel der 22 untersuchten Patienten eine stark erhöhte Eiseneinlagerung, während sie beim Rest der Patienten als normal bezeichnet wurde.

Der Eisenstoffwechsel erleidet im Infekt grundsätzliche Veränderungen, über die HEILMEYER genauere Vorstellungen entwickelte. 1937 fand er bei floriden Infekten eine Serumeisenverminderung, womit er die von THOENES und ASCHAFFENBURG (114) an kleinen Untersuchungsreihen erhobenen Befunde bestätigte (43a). Die Gesetzmäßigkeit dieser Befunde wurde später tierexperimentell durch Versuche mit verschiedenen Toxinen gesichert (43b). Diese Abwanderung von Hämosiderin in die Zellen des retikuloendothelialen Systems entspricht wahrscheinlich einer unspezifischen Abwehrreaktion vor dem Zustandekommen eines genügend hohen Antikörperspiegels und tritt regelmäßig nach Einverleibung von Bakterientoxinen oder Körperzerfallsprodukten in die Zellen des retikuloendothelialen Systems auf (43d). Hierfür sprechen auch Untersuchungsergebnisse von HETTCHE (46) und SCHÄFER (100).

Elektronenmikroskopie

Die von HEILMEYER (43a) postulierte unspezifische Schutzfunktion ist demnach in der Neutralisation von Bakterientoxinen und Körperzerfallsprodukten zu sehen. Aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen von JANOFF (52a) kann das Speichereisen im Infekt lysosomale Enzyme (vor allem saure Hydrolasen) in Makrophagen aktivieren und so den Abbau phagozytierter Bakterien und ihrer Toxine durch die als Lysosomen bezeichneten Zellorganellen begünstigen. Ferner entstehen in den Makrophagen gemäß diesen Untersuchungen Vakuolen, in denen Toxine durch ionisiertes Eisen, das pH von 5-6 aus Ferritin und Hämosiderin freigesetzt wird, entgiftet werden.

Ferritin hat im Elektronenmikroskop das sehr charakteristische Aussehen sogenannter "Tetraden", die als Eisenmicellen je ein Molekül darstellen (8a, 91), während andere Eisen enthaltende Partikel sich von Ferritin zu unterscheiden scheinen (8a).

Weitere Befunde zum Speichereisen im Knochenmark lieferten die elektronenmikroskopischen Untersuchungen von BESSIS und BRETON-GORIUS (8a,b), die das Speichereisen sowohl in Form von Eisen-Micellen in Mitochondrien als auch in Aggregaten beobachten konnten. Sie fanden, daß außer der direkten Übertragung des Eisens vom Plasmtransferrin auf die Erythroblasten letztere ihr Eisen auch auf dem Weg der Pinozytose aus Retikulumzellen erhalten können. Dieses als "Rhopheozytose" bezeichnete Phänomen (8a,b) wurde mehrfach bestätigt (54, 110) und unter normalen und krankhaften Zuständen beobachtet. Das in Retikulumzellen aus phagozytierten Erythrozyten freigesetzte Eisen wird zu Ferritin umgebaut, das dann aus der Retikulummutterzelle austritt und sich den Membranen der dicht angrenzenden Erythroblasten anlagert. Von diesen wird es durch Plasmacinstülpungen aufgenommen. - Die physiologische Bedeutung dieses Vorgangs ist jedoch noch weitgehend ungeklärt, da der direkte Beweis fehlt, daß das Eisen dieser Ferritingranula für die Hämsynthese verwendet wird. Da die Rhopheozytose vor allem bei unwirksamer Erythropoese zu beobachten ist, könnte es sich um einen verstärkten Zellabbau im Knochenmark handeln.

BIOCHEMIE

Erste Untersuchungen zur Biochemie des Speichereisens stammen von SCHMIEDEBERG (102). Er bezeichnete eine aus Schweineleber gewonnene Eiweiß-Eisen-Verbindung als Ferratin. Er fand sie in Hundeleber vermindert bei Blutentzug und eisenarmer Kost, nach eisenreicher Kost erhöht. Er schloß daraus auf das Vorhandensein von Reserveeisen. Seine Entdeckung geriet in Vergessenheit.

Erst LAUFBERGER ist es gelungen, 1937 aus der Pferdemiiz mit Kadmiumsulfat eine kristalline Verbindung zu isolieren, die er als Ferritin bezeichnete (60). Nach seinen von KUHN und Mitarbeitern (58) bestätigten Untersuchungen besteht diese Verbindung aus einem eiweiß-, aber nicht eisenhaltigen Anteil, auch Apoferritin genannt, und Mizellen eines kolloidalen Eisenkomplexes (38c), der 20 bis 24% dreiwertigen Eisens (4a) ent-

hält; das Eisen kann mittels reduktiver Spaltung (11, 38c, 67, 72a) freigesetzt und durch magnetische Messung (72a) bestimmt werden. Die Trennung von anderen eisenhaltigen Proteiden ist papierelektrophoretisch möglich (55a). Das Molekulargewicht des Ferritins ist variabel; es ist von dessen wechselndem Eisengehalt abhängig (38d, 94). Für eisenreiches Ferritin wurde es auf 800.000 bis 860.000 geschätzt (38d).

Das eisenfreie Apoferritin ist ein homogenes Eiweiß mit einem Molekulargewicht von 460.000 (94), das in seinen Eigenschaften näher den Globulinen als den Albuminen steht (4b); im elektrischen Feld wandert es mit der Geschwindigkeit der alpha-2-Globuline (55a, 105b). Es koaguliert in der Hitze und hat einen konstanten N_2 -Gehalt von 10,2 % (126a). Man berechnete aufgrund der Aminosäurezusammensetzung durch Aminostickstoffbestimmung, daß auf jede Peptidbindung ein Eisenatom kommt, wobei das Eisen wahrscheinlich als $FeOOH$ gebunden ist (58). Der Einbau des Eisens in das Apoferritin - wahrscheinlich ein fermentativer Prozeß - erfolgt als polymeres Eisenoxydhydrat (11) in die Zwischenräume seines Kristallgitters, sodaß dieses Eisen histochemisch im allgemeinen nicht nachweisbar ist (38b, 43c, 72b) - wenn auch FINCH und Mitarbeiter (29b) darauf hingewiesen haben, daß Ferritin in großer Menge ebenfalls eine positive Berlinerblau-Reaktion ergeben kann.

Das Speichereisen besteht aus zwei Fraktionen, dem löslichen Ferritin und dem in Wasser unlöslichen Hämosiderin (38d), wobei die letztere, den Pathologen seit langem bekannte (78,85) Speicherform als goldgelbe Granula oder nach Anfärbung - zum Beispiel mit Berliner Blau - in intra- und extrazellulärer Lokalisation lichtmikroskopisch erfaßbar ist.

Die Reindarstellung des Hämosiderins gelang aus Homogenaten frischer Pferd milz (11, 38b,c). Die amorphen, in Wasser schwer löslichen Hämosiderinpräparate enthalten im Mittel 37% Eisen, 9 % Stickstoff, 1,6 % Phosphor und 1 % Schwefel.

chen sich (126 b). Wie bei Ferritin liegt das Eisen in Form eines kolloidalen Eisen-Hydroxyd-Komplexes vor. Von verschiedenen Untersuchern wurde das Vorhandensein von Apoferritin in wässrigen Extrakten eisenfreien Hämosiderins nachgewiesen (71, 126 d); ferner elektronenmikroskopisch wechselnde Mengen von eingelagertem Ferritin (91). Das Hämosiderin unterscheidet sich jedoch in physiko-chemischer Hinsicht deutlich von Ferritin (108a), vor allem durch seine chemische Charakterisierung als unlösliche Protein-Eisen-Fraktion (63). Hämosiderin enthält eine höhere Eisenkonzentration als Ferritin, nämlich zwischen 29 und 36 % (4a, 126 e).

Den Untersuchungen von GEDIGK und STRAUSS (34) zufolge enthält Hämosiderin außer Eisen Polysaccharide (126b) (wahrscheinlich saure Mucopolysaccharidsäuren), von Apoferritin verschiedene Proteine und Lipide, die histochemisch darstellbar sind; nach McKAY und FINEBERG (71) ferner eine oder mehrere Komponenten, die in ihren Eigenschaften dem Häm ähneln. Mikrophotometrisch untersuchten SANDRITTER und Mitarbeiter (96) das Hämosiderin und fanden eine proteinhaltige organische Trägersubstanz mit tyrosin- und tryptophanhaltigen Eiweißkörpern. Der eisenfreie Restkörper des Hämosiderins besitzt aufgrund seiner sauren Eigenschaft eventuell eine Affinität für Eisen, sodaß er erneut mit Eisen beladen werden kann.

Die chemische Zusammensetzung und die Struktur der Hämosiderin-granula ist aber insgesamt nicht genauer definiert und offenbar auch recht variabel (32, 108a), wahrscheinlich auch von ihrer Herkunft und dem verwendeten Isolationsverfahren abhängig (123a). Im Gegensatz zum exakt bestimmbareren Gesamteisen (43a) und Ferritingehalt (43d, 53 a) kann der Hämosideringehalt von Organen nur indirekt bestimmt werden (55d).

BEZIEHUNG ZWISCHEN DEM HISTOCHEMISCH NACHWEISBAREN EISEN IM KNOCHENMARK UND ANDEREN PARAMETERN DES EISENSTOFFWECHSELS

GALE, TORRANCE und BOTHWELL (33) konnten durch eine von ihnen ausgearbeitete radioaktive Nachweisteknik die Menge des gesamten Depoteisens, bestehend aus Ferritin und Hämosiderin, in

Erwachsenenrippen, die bei Thorakotomien entfernt worden waren, feststellen. In guter Relation zu diesen Werten fanden sie die geschätzte Menge des cytochemisch nachweisbaren Eisens. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten FINCH und Mitarbeiter (29b). Dagegen konnten TRUBOWITZ und Mitarbeiter (115) zwischen der mit der chemischen und der histochemischen Methode bestimmten Eisenspeicherung keine sehr gute Korrelation feststellen.

Zwischen der intestinalen Eisenresorption (gemessen mit dem 59-Fe-Gesamtkörperretentionstest) und der Menge färbbaren Eisens im Knochenmark besteht eine Parallelität (37b, 44c), die für die diffuse Preußischblaufärbung von retikuloendothelialen Zellen im Knochenmark enger ist als für die polymorphen Hämosiderinpartikel (42b).

Laut PRITCHARD (84) ergab sich bei 14 Normalpersonen eine relativ lineare Beziehung zwischen dem durch quantitative Phlebotomie mobilisierbaren Eisen und dem histochemisch bestimmten Eisen.

Die Nicht-Häm-Konzentrationen der Leber verlaufen mit denen des Knochenmarks - außer bei Eisenüberladung (40) - weitgehend parallel. Auffallend ist laut WEINFELD (123) die starke Variabilität des Nicht-Häm-Eisens in Leber und Knochenmark bei männlichen Normalpersonen, deren Durchschnittswerte statistisch signifikant höher lagen als für die weibliche menstruierende Gruppe und fast signifikant für die nicht menstruierenden Frauen.

Zahlreiche Autoren können keine direkte Beziehung zwischen der Knochenmarkssiderose und Hämoglobin, Serumeisen oder Eisenbindungskapazität, außer bei manifester Eisenmangelanämie und Hämosiderose feststellen (6, 22, 65, 83, 120, 124, 128).

PHYSIOLOGISCHE UND PATHOLOGISCHE BEDEUTUNG VON EISENABLAGERUNGEN IM KNOCHENMARK

Das nicht für die Bildung von Hämoglobin und anderen wichtigen Zellbestandteilen, vor allem Enzymen, gebrauchte Eisen wird als Reserve- oder Depoteisen abgelagert. Dieses findet sich

vor allem in den retikuloendothelialen Zellen der Milz (60mg), der Leber (400 mg) und des Knochenmarks (150 mg), weniger in Lunge und Niere (43e), vielleicht auch im Skelettmuskel (73b). GALE und Mitarbeiter (33) schätzten nach ihren Isotopenverdünnungsergebnissen das Knochenmarkseisen auf 300 mg beim Mann und auf 100 mg bei der Frau. Ähnliche Werte ergaben sich durch Bestimmung des Nicht-Häm-Eisens in der Leber (123).

Frühere Schätzungen des gesamten Speichereisens auf 1,0 bis 1,5 g (43b) beim Erwachsenen wurden nach neueren Befunden (74, 84, 123a) auf 500 bis 1.000 mg korrigiert.

Dieses Speichereisen wird bei Bedarf verwendet; so vermindert es sich bei Blutverlust und bei gesteigerter Erythropoese. Es ist vermehrt bei intravitaler Hämolyse, wenn mehr Eisen beim Blutzerfall frei wird als für den Neuaufbau von Hämoglobin verwendet wird. Hierbei hat die Leber weniger Überschußspeicherung und größeren Umsatz im Vergleich zu Milz und Knochenmark, die durch ein großes Speichervermögen ausgezeichnet sind (43b).

Eisenkinetische Untersuchungen bestätigen diese Befunde. So ergibt sich bei i.v. Injektionen von kleinen Eisenmengen, die mit ⁵⁹-Fe markiert sind, bei der fortlaufenden Bestimmung der Plasmaaktivität über 2 Stunden normalerweise eine Halbwertszeit im Plasma von 60 bis 120 Minuten. Schnelleres Verschwinden des markierten Eisens aus dem Plasma sieht man bei Eisenmangelzuständen und bei Krankheiten mit gesteigerter Erythropoese. Verzögertes Abwandern des Radioeisens weist auf eine Hypoplasie der Erythropoese hin, die zahlreiche Ursachen haben kann (29a, 61, 73a, 119), z.B. aplastische Anämie und Knochenmarksfibrose (59) oder Bremsung der erythropoetischen Aktivität des Knochenmarks durch ionisierende Strahlen oder vermehrte Eisenzufuhr (43d,47).

Die Geschwindigkeit des Eisenabstromes aus dem zirkulierenden Blutplasma bei ferrokinetischen Untersuchungen ist nicht allein vom Eisenbedarf der blutbildenden Gewebe und der Zellhämine abhängig, sondern auch von der Eisenavidität des retikuloendothelialen Systems, z.B. beim Infekt und Neoplasmen, bei denen in der Mehrzahl der Fälle erhöhte Werte angetroffen werden (126d).

Dies entspricht den oben angeführten Befunden von vermehrter Siderinspeicherung im Knochenmark bei Infekten.

Über den zeitlichen Ablauf der Eisenspeicherung als Ferritin und Hämosiderin bestehen in der Literatur gegensätzliche Auffassungen. - HEILMEYER und Mitarbeiter (43d) berichten über Versuche mit radioaktivem Eisen bei Kaninchen, die zeigen, daß bei großem Angebot von Eisen-Ionen an die Zelle diese in Form von Hämosiderin gespeichert werden; erst nach einer gewissen Latenzzeit erscheinen sie als Ferritin. Auch nach WÖHLER (126d) und BEGEMANN (5) benötigt der Ferritinaufbau eine gewisse Zeit, weshalb bei einem großen Angebot von Eisenionen diese zunächst als Hämosiderin abgelagert werden.

GRANICK (38d) betrachtet dagegen das Hämosiderin als die stabilere Speicherform, entstehend aus Ferritin, wenn dieses in genügender Menge vorhanden ist, oder bei der Hämoglobindenaturierung entsteht. Andere Untersucher erhoben ähnliche Befunde (4b, 29b, 50, 113, 116).

Es besteht andererseits weitgehende Übereinstimmung darüber, daß Ferritin die Speichereisen-Fraktion darstellt, deren Eisenionen bei akuten Beanspruchungen dem Organismus sofort zur Verfügung stehen (38d, 80, 123); aber auch Hämosiderin ist durchaus in der Lage, seine Eisenionen zur Hämoglobinsynthese freizusetzen (126d).

Bei Untersuchungen über die Verteilung des Eisens als Ferritin und Hämosiderin (24, 123a) fand sich bei Gesunden sowie bei Infektionskrankheiten und Neoplasmen in Leber und Milz überwiegend das Ferritin (mit 60-65%), wobei bei den genannten Krankheitszuständen das Ferritin eher zum Absinken und das Hämosiderin eher zum Ansteigen neigte. Etwas geringer ist der Ferritinanteil der Leber bei Eisenmangel nach frischem Blutverlust (40%) und bei chronischem Eisenmangel (50%) (123a). Bei allen mit Eisenüberladung einhergehenden Krankheiten fand sich Hämosiderin als die hauptsächlichste Speicherform (29c, 123a).

Über das Verhältnis von Ferritin und Hämosiderin im menschlichen Knochenmark fanden sich bei Durchsicht der Literatur keine Angaben.

ZUSAMMENFASSUNG DER LITERATURERGEBNISSE

In bezug auf das Vorkommen von Siderin im Knochenmark lassen sich demnach folgende Daten als einigermaßen gesichert zusammenfassen:

Bei Normalpersonen findet sich eine durchschnittlich mäßige, lichtmikroskopisch nachweisbare Siderinmenge im Knochenmark, die jedoch in den einzelnen Fällen von nicht vorhanden bis reichlich schwanken kann und bei den Frauen insgesamt niedriger zu sein scheint. Der Auffassung einiger Autoren, zumindest für Männer eine Korrelation zwischen Alter und Menge der Siderineinlagerung gefunden zu haben, blieb dagegen nicht unwidersprochen.

Die Höhe der Siderinspeicherung ist hauptsächlich von der Menge des zugeführten Eisens, der Eisenresorption und des Eisenverbrauchs, von dem Verhältnis zwischen Erythropoese und Blutzerfall, und von der Aktivität des retikuloendothelialen Systems in seiner Rolle bei der Phagozytose und Immunopoese, abhängig.

Der Befund von fehlendem Eisen im Knochenmark bei der Eisenmangelanämie ist allgemein anerkannt, bzw. wird als Kriterium für einen prälatenten Eisenmangel angewandt. Mehrere Autoren fanden ferner übereinstimmend fehlendes Eisen bei der Polycythämie. - Vermehrte Siderinspeicherung im Knochenmark wurde vor allem bei den hämolytischen und perniziösen Anämien, ferner nach Bluttransfusionen, bei floridem rheumatischem Fieber, bei Infektionskrankheiten und der Hämochromatose beobachtet.

Über die Lokalisation des Siderins in den retikuloendothelialen Zellen des menschlichen Knochenmarks ist nichts Näheres bekannt.

Es wurden in der histochemischen Literatur bei den durchgeführten semiquantitativen Untersuchungen verschiedene morphologische Typen von färbbarem Eisen im Knochenmark beschrieben; es bestehen jedoch keine einheitlichen Definitionen. So berichten HAUSMANN und KUSE(42b) über diffuses Eisen, polymorphe Hämosiderinpartikel und kleine uniforme Hämosideringranula, während

GÖTZE und Mitarbeiter (37a) die beiden letzteren Formen als scholliges Hämosiderin zusammenfassen. NIXON und OLSEN (79) berücksichtigen in ihrer Untersuchung neben der Menge des Siderins im Knochenmark jeweils die vorherrschende Partikelgröße des Eisens, die von klein ($0,5 - 2 \mu$) über mittel bis groß ($> 4 - 5 \mu$) reicht. - Das Auftreten von körnigem Siderin wird von verschiedenen Autoren speziell mit dem Problem der Übertransfusion und der parenteralen Eisentherapie in Zusammenhang gebracht.

Die vorliegende Arbeit über das Vorkommen und die Verteilung von Siderin im Knochenmark von Normalpersonen und bei verschiedenen pathologischen Zuständen soll histologisch-statistische Daten liefern, um etwaige funktionelle Zusammenhänge deuten zu helfen.

C. 1. MATERIAL

Untersucht wurden 723 Schnittpräparate von Knochenmarksbiopsien. Diese wurden bei 667 Patienten nach der Myelotomie-methode von BURKHARDT (18a) entnommen.

Die Tabelle 1 (siehe Tabellenteil) gibt eine Übersicht über die diagnostischen Gruppen, denen diese Patienten angehörten, ferner über die Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten. In Tabelle 2 a) und 2 b) und Tabelle 3 sind die unter "endokrinen Osteopathien", "andere Osteopathien" und "Varia" zusammengefaßten Fälle aufgeführt.

2. ARBEITSWEISE

2.1. Histologische Technik

Nach einem von BURKHARDT (18a) angegebenen Verfahren wurden die Knochenmarksproben nach der bioptischen Entnahme in einem gepufferten Methanol-Formol-Gemisch fixiert und dann über ein Gemisch von Methacryl-Säure und Methylester in Acrylat eingebettet. Ohne vorherige Entkalkung wurden Schnittpräparate von 3 Mikron Schnittdicke angefertigt. Diese Präparate wurden zur Übersichtsbetrachtung, zur Faserdarstellung und zur Beurteilung des Mucopolysaccharidgehaltes mit folgenden Methoden gefärbt: Giemsa, Gomöry, PAS. Zur Beurteilung des Siderinvorkommens wurde folgendermaßen vorgegangen (wie Romeis Nr. 263 (92), Turnbullblau-methode nach Tirmann und Schmelzer):

Die Schnitte kommen aus destilliertem Wasser zunächst für 1 bis 24 Stunden in eine frisch bereitete Ammoniumsulfidlösung, werden dann sorgfältig in aqua dest. abgespült und in eine frisch bereitete Mischung von gleichen Teilen einer 20%igen wäßrigen Kaliumferricyanidlösung und einer 1%igen Salzsäure für 10 bis 20 Minuten übertragen. Nach erneutem Abspülen in aqua dest. erfolgt die Kernfärbung mit Kernechtrot.

2.2 Auswertung

Die Schnitte wurden bei einer Vergrößerung von circa 300 durchgemustert; im allgemeinen wurden 30 bis 50 mm² des Präparats beurteilt.

Siderin wird in homogener und körniger Form gefunden, entweder innerhalb von Zellen oder in der Zwischensubstanz. Die siderinbeladenen Zellen wurden klassifiziert, einzeln gezählt und für jedes Präparat auf einen Quadratmillimeter bezogen ermittelt. - Das nicht einwandfrei Zellen zuzuordnende Siderin wurde als "diffus verteilt" nach Ausdehnung und Farbintensität geschätzt, und zwar innerhalb einer Skala von 5 Graden, gleichbedeutend mit "nicht vorhanden", "schwach sichtbar", "deutlich", "reichlich" und "massenhaft".

Für jedes Präparat wurde ein Schemablatt (siehe nachfolgende Abbildung) mit klinischen Angaben über den Patienten und den Ergebnissen der histologischen Auswertung des entsprechenden Präparates angefertigt.

3. STATISTISCHE BERECHNUNGEN

Hierzu wurde das Vorkommen und die Verteilung von Siderin in den in der folgenden Tabelle (4) aufgeführten Zellstrukturen berücksichtigt.

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Quantitativ ausgewertete Merkmale (001-009)

Es wurden jeweils ein Mittelwert $\bar{x}$ für die einzelnen Merkmale innerhalb einer Krankheitsgruppe berechnet; für die gesamten mit Siderin beladenen Zellen pro Quadratmillimeter (Merkmal 001) ferner die Standardabweichung s als Maß der Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert in jeder Beobachtungsreihe und den Konfidenzbereich des Mittelwertes mit der Signifikanzschranke $\alpha = 10 \%$.

Die entsprechenden Formeln lauten:

$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \bar{x} \sum x}{n - 1}} \quad (95)$$

und für den Konfidenzbereich: $\bar{x} \pm s \times 1,6$ (56)

Namen

Alter:

Myelotomie-Nr.

Diagnose:

Diagn. Gruppe:

Im Blut:		Im Schnittpräparat:	
Ery - Zahl	Millionen	ausgewertete Fläche	mm ²
Hgb	g%	Gesamtzahl der mit Siderin	
F.I.	gamma gamma	beladenen reticularen Zellen:	
Retikulozyten	pro mille	Siderinzellen pro mm ²	
H.K.	Vol. %		
Serum-Fe	gamma%	Parenchym-Menge (+ oder -)	
" " n. Bel.	gamma%	S - Granula	
UEBK	gamma%	Fibrose	
Bilirubin	mg%		

andere Haemolyse-Zeichen:

S I D E R I N - V O R K O M M E N

	amorph		körnig	
	Ges.	%	Ges.	%
In Reticulumzellen				
In Histiozyten				
In Sinusendothelien				
Innerhalb von Sinus und Sinusendothelien				
Im Gewebe ohne sichere Zuordnung				
In Endostzellen				
In der osteoiden Matrix				

BEMERKUNGEN:

3.1.2 Qualitativ ausgewertete Merkmale (010 - 016)

Das nicht einwandfrei Zellen zuzuordnende, innerhalb einer Skala mit den Graden 0, I, II, III und IV geschätzte Siderin wurde jeweils mit den Zahlenwerten 0, 1, 2, 4 und 8 belegt, wodurch eine Durchschnittsberechnung der Merkmalsstärke bezogen auf jeweils 10 Personen - d.h. also mit einem Maximalwert von 80 - in den einzelnen Beobachtungsreihen möglich wurde.

Zur weiteren Auswertung der qualitativen Daten wurden jeweils für ein Merkmal innerhalb einer Krankheitsgruppe die durchschnittlichen Werte für die Merkmalsstärken 0-IV in Prozent ermittelt.

Beide Verfahren erlauben nur einen überschlagsmäßigen Vergleich von Merkmalsstärken zwischen Kollektiven, nicht aber vergleichende statistische Berechnungen im engeren Sinn.

3.2. Vergleichende Statistik

Für die quantitativ ausgewerteten Merkmale wurde zum Vergleich von jeweils zwei unverbundenen Beobachtungsreihen, die nicht notwendigerweise der Normalverteilung folgen, der Wilcoxon-Test (19) angewandt.

Hierdurch ergibt sich zwischen zwei in Bezug auf ein Merkmal verglichenen Kollektiven entweder ein nicht signifikanter Unterschied oder ein signifikanter Unterschied, wobei der letztere jeweils eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,5\%$, 1% , $2,5\%$ oder 5% hat.

Zum Vergleich zweier unverbundener Beobachtungsreihen mit gemeinsamer Varianz wurde die Nullhypothese durch den t-Test geprüft.

Es wurde damit die zulässige Zufallsschwankung für die Mittelwertdifferenz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 1\%$ ermittelt (19).

Zum Vergleich zweier Häufigkeiten wurde der Fisher-Test (Vierfeldertafeltest) mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 1\%$ angewandt, um den Konfidenzbereich der Differenzen zweier Häufigkeiten zu schätzen (19).

D. ERGEBNISSE

Im folgenden werden vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Parametern durchgeführt, um das Vorkommen und die Verteilung von Siderin in Knochenmarksschnittpräparaten bei normalen und kranken Personen zu charakterisieren.

1. SIDERINVORKOMMEN UND -VERTEILUNG BEI NORMALPERSONEN

Siderinvorkommen insgesamt (quantitative Auswertung)

Die Tabelle 5 (siehe Tabellenteil) gibt die für die statistische Auswertung aus den Normalfällen gebildeten Gruppen, sowie die jeweilige Fallzahl und das Durchschnittsalter wieder.

In Tabelle 6 sind die Durchschnittswerte der gesamten siderinspeichernden Zellen pro Quadratmillimeter des ausgewerteten Präparats angeführt; bei den untersuchten 46 Normalpersonen findet sich eine durchschnittlich mäßige Siderineinlagerung (2,2 siderinbeladene Zellen pro mm^2), die allerdings im Einzelfall stark schwankt (im vorliegenden Untersuchungsgut von 0 bis 8,7). Diese Variabilität im Einzelfall kommt auch durch die Höhe der statistischen Standardabweichung von 1,9 und dem breiten Konfidenzbereich (0 bis 5,2) zum Ausdruck.

Insgesamt sind bei 90,1 % der 46 Normalpersonen siderinspeichernde Zellen vorhanden; wenn man lediglich die Frauen berücksichtigt, nur bei 70 %, wobei mit einer Ausnahme das Alter aller Frauen mit fehlender Siderineinlagerung unter 45 Jahren lag, während bei Frauen über 45 Jahre - wiederum mit einer Ausnahme - eine wechselnd starke Siderineinlagerung festgestellt werden konnte.

Eine aufgrund dieser Tatsache und den im Vergleich zu den Männern niedrigeren Mittelwerten der gesamten siderinspeichernden Zellen pro Quadratmillimeter (Tabelle 6) anzunehmende verminderte Siderinspeicherung bei Frauen konnte anhand des Wilcoxon-Testes nicht als signifikant belegt werden (Tabelle 7).

Die Aufteilung der Normalfälle nach den verschiedenen Altersgruppen ergibt den Eindruck einer steigenden Tendenz zur Siderinspeicherung mit zunehmenden Alter (Tabelle 6). Es konnte jedoch nur der Unterschied zwischen den Normalfällen insgesamt und der ältesten Altersgruppe (60-80 Jahre) und zwischen der letzteren und der jüngsten Altersgruppe (0-20 Jahre) als signifikant in Bezug auf die Gesamtzahl siderinspeichernder Zellen nachgewiesen werden (Tabelle 7): die Siderinspeicherung bei der ältesten Gruppe ist jeweils signifikant höher als bei den Vergleichsgruppen.

Siderinverteilung und -morphologie innerhalb der verschiedenen Zellen:

Um die Verteilung des Siderins bei Normalpersonen zu charakterisieren, wurden in Tabelle 8 die durchschnittlichen Werte für die in körniger und amorpher Form mit Siderin beladenen Retikulumzellen und Histiozyten (002 - 009 laut Tabelle 4) bei den verschiedenen aus den Normalpersonen gebildeten Gruppen (siehe Tabelle 5) ermittelt.

Es fällt bei allen Normalpersonen der verhältnismäßig hohe Anteil von mit Siderin in amorpher Form beladenen Retikulumzellen an der Gesamtsiderinspeicherung auf, wobei dieser Anteil ziemlich proportional zur Gesamtzahl der siderinspeichernden Zellen insgesamt steigt. In Bezug auf die amorphe Siderineinlagerung in Retikulumzellen ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen mittels des Wilcocontestes feststellbar (siehe Tabelle 9).

Retikulumzellen, die Siderin in körniger Form gespeichert haben, sind bei der ältesten im Vergleich zur jüngsten Altersgruppe signifikant vermehrt. Dieser Unterschied ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % als signifikant anzunehmen (siehe Tabelle 10).

In den siderinspeichernden Histiozyten ist Siderin sowohl in amorpher als auch in körniger Form signifikant vermehrt bei der Altersgruppe von 60 bis 80 Jahren im Vergleich zu den Gruppen zwischen 0 und 20 Jahren sowie zwischen 40 und 60 Jahren.

Zwischen männlichen und weiblichen Normalpersonen ergab sich aufgrund des Wilcoxon-Testes kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Siderinverteilung und -morphologie in den verschiedenen Zellstrukturen (Testergebnisse nicht tabellarisch wiedergegeben).

Qualitativ ausgewertetes Siderinvorkommen:

Bei Berechnung der durchschnittlichen Merkmalsstärke für 10 Fälle in Bezug auf die nicht eindeutig Zellen zuzuordnenden Siderineinlagerungen (siehe Tabelle 13) fällt die verhältnismäßig geringe diffuse Siderinspeicherung bei den weiblichen Normalpersonen (03) und bei der jüngsten Altersgruppe (0-20 Jahre = 04) auf.

Es ergeben sich keine deutlichen Unterschiede in Bezug auf das anteilmäßige Vorkommen von Siderin im Gewebe und den Sinus und Sinusendothelien.

Wie aus Tabelle 14 hervorgeht, ist das Siderin vor allem in amorpher Form gespeichert und hierbei überwiegend in einem mit Grad I bis II zu bewertendem Maße. Besonders in der jüngsten Altersgruppe war kaum Siderin in körniger Form nachzuweisen.

Eine weitere Unterteilung der untersuchten Normalfälle nach Alter und Geschlecht (gemäß Tabelle 15) ließ wegen der geringen Fallzahlen keine weiteren statistischen Berechnungen zu; lediglich für die Gruppe der 20-40 jährigen Männer (14 Fälle) wurde der Mittelwert der siderinspeichernden Zellen pro Flächeneinheit des Präparats und die Standardabweichung berechnet (siehe Tabelle 6).

Zusammenfassend ergibt sich also bei den untersuchten Normalfällen eine geringe bis mäßige Speicherung von Siderin, vorwiegend in amorpher Form; die Schwankungsbreite im Einzelfall ist erheblich. Eine niedrigere Siderinspeicherung bei Frauen konnte nicht als signifikant nachgewiesen werden. - Die älteste Gruppe ist charakterisiert durch eine signifikant vermehrte Siderinspeicherung in Retikulumzellen (in körniger Form) und in Histiozyten (in amorpher und körniger Form). Bei der jüngsten Altersgruppe ergibt sich dagegen eine besonders niedrige Siderinspeicherung, fast ausschließlich in amorpher Form.

2. EINFLUSS DES LEBENSALTERS UND DES GESCHLECHTS AUF DIE SIDERINSPEICHERUNG IM KNOCHENMARK (bei allen untersuchten Fällen)

Da bei der vorliegenden Untersuchung weit mehr pathologische Fälle als Normalpersonen zur Verfügung standen, wurden auch für diese Fälle 4 Altersgruppen gebildet und die eventuelle Beziehung des Lebensalters und des Geschlechts zur Höhe der Siderineinlagerung geprüft.

Hierzu wurden in Tabelle 16 die Durchschnittswerte der gesamten siderinspeichernden Zellen pro Flächeneinheit für die einzelnen Altersgruppen, in Tabelle 17 dieselben für Männer und Frauen verschiedenen Alters ermittelt. Die Tabelle 18 gibt Aufschluß über die durchschnittliche Siderinverteilung innerhalb der einzelnen Zellen bei den untersuchten Männern und Frauen der verschiedenen Altersstufen.

In Tabelle 19 und 20 sind die durchschnittlichen Merkmalsstärken für je 10 Fälle des nicht eindeutig Zellen zuzuordnenden Siderins, getrennt nach Altersgruppen, bzw. nach Alter und Geschlecht geordnet, aufgeführt.

Quantitativ ausgewertetes Siderinvorkommen:

Siderinbeladene Zellen insgesamt

Im höheren Lebensalter kommt eine steigende Tendenz mäßigen Grades zur vermehrten Siderineinlagerung zum Ausdruck (siehe Tabelle 16). Bei der weiteren Aufteilung des gemischten Krankengutes nach Alter und Geschlecht ist der Befund einer niedrigeren Zahl siderinspeichernder Zellen bei den Frauen in allen Altersgruppen festzustellen (siehe Tab. 17).

Siderinverteilung und -morphologie innerhalb der einzelnen Zellen

Ähnlich wie bei den Normalfällen ist der Hauptteil des gespeicherten Siderins in amorpher Form in Retikulumzellen enthalten, und die körnige Siderinspeicherung ist bei der jüngsten Altersgruppe

sehr gering, bei der ältesten relativ am höchsten (siehe Tabelle 18).

Qualitativ ausgewertetes Siderinvorkommen:

In Bezug auf die nicht eindeutig Zellen zuzuordnende Siderineinlagerung ergibt sich wiederum eine insgesamt niedrigere Speicherung bei der jüngsten Altersgruppe. Ferner fand sich bei dieser - vor allem bei den weiblichen Personen - auffallend wenig Siderin in körniger Form (siehe Tabellen 19 und 20).

Das in körniger Form gespeicherte Siderin nimmt offenbar in den Sinusendothelien und im Gewebe mit steigendem Lebensalter bis zum 5. - 6. Lebensjahrzehnt kontinuierlich zu, um bei den ältesten Personen mengenmäßig gleich zu bleiben, oder wieder etwas abzusinken, während die Stärke der diffusen Siderineinlagerung im Gewebe in amorpher Form ab dem dritten bis vierten Lebensjahrzehnt nur noch mäßig zuzunehmen scheint.

3. SIDERINVORKOMMEN UND -VERTEILUNG BEI DEN VERSCHIEDENEN KRANKHEITSGRUPPEN

Um das Vorkommen und die Verteilung von Siderin im Knochenmark bei den verschiedenen untersuchten Krankheitsgruppen zu charakterisieren, wurde das nachstehend beschriebene Tabellenmaterial erstellt:

Quantitativ ausgewertetes Siderinvorkommen:

Siderinbeladene Zellen insgesamt

Tabelle 21: Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung s und Konfidenz-
bereich des Mittelwertes für die gesamten siderinbe-
ladenen Zellen pro Flächeneinheit bei den einzelnen
Krankheitsgruppen

Tabelle 23: Wilcoxon-Test zur Feststellung etwaiger signifikanter
Unterschiede in der Gesamtzahl siderinbeladener Zel-
len innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen

Siderinverteilung und -morphologie innerhalb der einzelnen Zellen

Tabelle 24: Durchschnittliche Zahl von siderinbeladenen Zellstruk-
turen in den Krankheitsgruppen

Tabelle 25: Wilcoxon-Test zur Feststellung etwaiger signifikanter
Unterschiede der in Tabelle 24 angeführten Werte zu
denen der Normalfälle

Qualitativ ausgewertetes Siderinvorkommen:

Tabelle 26: Durchschnittliche Merkmalsstärke pro 10 Fälle des dif-
fus eingelagerten, nicht sicher Zellen zuzuordnenden
Siderins in den verschiedenen Krankheitsgruppen

Tabelle 27: Diffuses Siderinvorkommen mit Angabe der Prozentzah-
len innerhalb einer Gruppe, die den verschiedenen Be-
urteilungsgraden zuzuordnen sind.

Die Tabelle 22 gibt schließlich einen Überblick über die durch-
schnittlichen prozentualen Ergebnisse in den Krankheitsgruppen,
wobei die für die Normalfälle ermittelte durchschnittliche Zahl
der gesamten siderinbeladenen Zellen pro Flächeneinheit = 100 %
gesetzt wird.

ERGEBNISSE BEI DEN EINZELNEN KRANKHEITSGRUPPEN

1. STÖRUNGEN DER ERYTHROPOESE

EISENMANGELANÄMIE

Quantitativ ausgewertetes Siderinvorkommen:

Siderinbeladene Zellen insgesamt signifikant vermindert (Tab.23)

Siderinverteilung in den einzelnen Zellstrukturen:

insgesamt signifikant vermindert (siehe Tabelle 25)

Qualitativ ausgewertetes Siderinvorkommen:

signifikant vermindert, sowohl im Gewebe als auch in den Sinus und Sinusendothelien (siehe Tabelle 26).

Bei den 10 untersuchten Fällen mit Eisenmangelanämie (durchschnittlich Erythrozytenzahl im peripheren Blut 3.500.000, durchschnittlicher Hämoglobinwert 9,5 g%, durchschnittlicher Serumeisen-Wert (in 6 Fällen vorliegend) 43 gamma %) war in keinem Präparat eine Siderineinlagerung vorhanden, die ganz geringe extrazellulär lokalisierte, mit Grad 0 zu bewertende Spuren überstieg.

Hierdurch unterscheidet sich diese Krankheitsgruppe signifikant von den Normalfällen und den anderen pathologischen Fällen.

POLYGLOBULIE

Quantitativ ausgewertetes Siderinvorkommen:

Siderinbeladene Zellen insgesamt

Bei den hier untersuchten 18 Fällen konnte eine signifikant vermehrte Siderinspeicherung (durchschnittlich 3,9 siderinspeichernde Zellen/mm²) im Vergleich zu den Normalfällen festgestellt werden (siehe Tabelle 21 und 23).

Siderinverteilung und -morphologie in den einzelnen Zellen

Es sind keine Besonderheiten im Vergleich zu den Normalfällen festzustellen, was im Fehlen signifikanter Unterschiede in Tabelle 25 zum Ausdruck kommt.

Qualitativ ausgewertetes Siderinvorkommen:

Auch das nicht eindeutig Zellen zuzuordnende Siderin ist vermehrt (siehe Tabelle 26); dabei sind vor allem Siderineinlagerungen in körniger Form in den höheren Merkmalsstärken vertreten (siehe Tabelle 26).

In Tabelle 28 sind die durchschnittlichen Laborbefunde für das rote Blutbild bei den Fällen mit sehr geringer (Gruppe I) und für die Fälle mit mäßiger bis vermehrter Siderineinlagerung (Gruppe II) zusammengestellt. - Für die Gruppe I ergeben sich hierbei ausgeprägtere pathologische Befunde.

POLYCYTHÄMIE

Quantitativ ausgewertetes Siderinvorkommen:

Die in der Tabelle 29 näher charakterisierten 35 Polycythämiefälle (und bei weiteren Fällen, die in der vorliegenden Zusammenstellung nicht enthalten sind) unterscheiden sich signifikant von den Normalfällen durch das weitgehende Fehlen von siderinbeladenen Zellen.

Qualitativ ausgewertetes Siderinvorkommen:

Auch das diffus im Gewebe und in den Sinus und Sinusendothelien verteilte Siderin ist nicht oder nur sehr spärlich vorhanden (siehe Tabelle 26 und 27).

Bei den untersuchten Fällen fand sich nur in 6 Fällen eine geringe Siderineinlagerung (durchschnittlich 1,6 siderinbeladene Zellen pro Quadratmillimeter für diese 6 Fälle), davon etwas deutlicher in 2 Fällen:

Präparat Nr. 837 (Johann H., 38 Jahre) - eine Polycythämie in ziemlich jungem Stadium (Krankheitsdauer weniger als 6 Jahre); gleichzeitig lag bei dem Patienten eine chronische Glomerulonephritis

vor.

Präparat Nr. 1101 (Johann M., 44 Jahre) mit einer nicht sehr ausgeprägten Polycythämie (Erythrozyten 5 Mill., Hb 17,1 g%).

Bei den übrigen Fällen mit sehr geringer Siderinspeicherung handelte es sich wiederum um ein Anfangsstadium (Nr. 1163, Albrecht Sch., 27 Jahre), eine geringgradig ausgeprägte Polycythämie (Präp. Nr. 1103, Erneran R., 54 Jahre), um eine Polycythämie mit Entzündungsreaktion und verstärkter diffuser Fibrose (Präp. Nr. 756, Alois W., 41 Jahre) und um eine sehr fortgeschrittene sekundäre Myelofibrose auf dem Boden einer früheren, mehrfach behandelten Polycythämia vera und Sigma- Ca (Präp. Nr. 1124, Eduard B., 79 Jahre).

Es ergibt sich also bei allen untersuchten unkomplizierten bzw. schweren Polycythämiefällen eine fehlende Siderinspeicherung im Knochenmark.

HÄMOLYTISCHE ANÄMIEN

Nähere Angaben zu den untersuchten Fällen ergeben sich aus Tabelle 30 (siehe Tabellenteil)

Quantitativ ausgewertetes Siderinvorkommen:

Gesamtzahl siderinbeladener Zellen

Im Vergleich zu den Normalfällen fand sich bei den hämolytischen Anämien eine signifikant erhöhte Zahl von siderinbeladenen Zellen.

Siderinverteilung und -morphologie in den einzelnen Zellen

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,5 \%$ kann man annehmen, daß die Menge an Retikulumzellen und Histiocyten, die mit Siderin in amorpher Form beladen sind, bei den hämolytischen Anämien signifikant höher ist als bei den Normalfällen. Mit $\alpha = 5\%$ kann man einen signifikanten Unterschied in bezug auf das Siderinvorkommen in Histiocyten in körniger Form voraussetzen; kein Unterschied, der über den zufallsbedingten hinausginge, ist in bezug auf das Siderinvorkommen in körniger Form in Retikulumzellen zwischen den

beiden Grundgesamtheiten zu ermitteln.

Qualitativ ausgewertetes Siderinvorkommen:

Auch das diffus verteilte Siderin ist aufgrund des Vergleichs der anteiligen Prozentzahlen in den 5 verschiedenen Beurteilungsgraden (0 = nicht vorhanden bis 4 = maximal) mit denen der Normalfälle vermehrt gespeichert, sowohl im Gewebe als - noch ausgeprägter - in den Sinus und Sinusendothelien, wobei vor allem in den letzteren auch der erhöhte Anteil an in körniger Form gespeichertem Siderin auffällt (30 % in Grad II im Vergleich zu 4,3 % bei den Normalfällen (siehe Tabelle 27)).

2. STÖRUNGEN DER GRANULOCYTO- UND THROMBOPOESE

PARTIELLE UND TOTALE MARKINSUFFIZIENZ

Unter der Diagnose der partiellen und totalen myeloischen Insuffizienz wurden im vorliegenden Krankengut myeloische Hypo- bzw. Aplasien des Knochenmarks zusammengefaßt. Diese Krankheitsbilder stellen sich histologisch sehr klar dar, während sie klinisch inhomogen sind.

In Tabelle 31 (siehe Tabellenteil) sind einige klinische Angaben über die untersuchten Fälle angeführt.

Quantitativ ausgewertetes Siderinvorkommen:

Siderinbeladene Zellen insgesamt

Die intrazelluläre Siderinspeicherung ist sowohl bei der partiellen als auch bei der totalen Markinsuffizienz erhöht, wobei aber dieser Unterschied insgesamt nur für die partielle Markinsuffizienz signifikant ist.

Siderinverteilung und -morphologie in den einzelnen Zellen

Die partielle Markinsuffizienz unterscheidet sich nicht signifikant von den Normalfällen, während bei der totalen Markinsuffizienz signifikant mehr Siderin in Retikulumzellen, sowohl in amorpher als auch in körniger Form, gespeichert wird (siehe Tabelle 25).

Qualitativ ausgewertetes Siderinvorkommen

Das nicht eindeutig Zellen zuzuordnende Siderin ist bei beiden Gruppen wesentlich stärker als bei den Normalfällen; auffallend ist die auch im Vergleich zur partiellen Markinsuffizienz bei der totalen sehr starke körnige Siderineinlagerung im Gewebe (siehe Tabelle 26).

Ein Maximum der Siderinspeicherung, und zwar in körniger Form, wird im Fall Nr. 1636 (Z.M., 8 Jahre alt, totale Markinsuffizienz) erreicht, in dem sich die Siderineinlagerungen außer in den beschriebenen Zellstrukturen auch in den Gefäßwänden, den Fettzellen, im Endost und im Osteoid finden. Das Kind erhielt seit 4 Jahren alle 3 Wochen 250 ml Blut. Vor der Myelo-

tomie betrug das Serumeisen 278 gamma % bei einer Erythrozytenzahl von 31,5 Mill., Hämoglobin 9 g% und Hämatokrit von 28%.

Bei den Präparaten Nr. 829 (R. Max, 79 Jahre) und Nr. 1040 (S. Irene, 25 Jahre), beide mit einer partiellen Markinsuffizienz, die bei Nr. 1040 mit einer erheblichen Osteoporose und klinisch einem Myeloblastom, Anämie und hämorrhagischer Diathese einherging, war der Befund einer körnigen Siderinspeicherung im Osteoid zu erheben. Dem ersten Patienten waren insgesamt über 10 Liter Blut transfundiert worden, der letzteren waren ein Liter gew. Erythrozyten verabreicht worden. Die durchschnittliche Zahl siderinbeladener Zellen beträgt bei den Präparaten 829 und 1040 19,7 bzw. 1,7 pro mm³.

THROMBOZYTOPENIEN UND -PATHIEN

Bei 10 der untersuchten 13 Fälle handelt es sich um einen typischen Morbus Werlhof.

Die intra- und extrazelluläre Siderinspeicherung war in allen Fällen fehlend oder sehr gering, wodurch sich diese Präparate von den Normalfällen und der Mehrzahl der anderen pathologischen Fälle signifikant unterscheiden.

MYELOISCHE REAKTION BEI INFEKT

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Siderinbeladene Zellen insgesamt

Es findet sich insgesamt eine vermehrte Siderinspeicherung, die von den Normalfällen signifikant unterschieden ist (siehe Tabelle 23).

Siderinverteilung und -morphologie

Diese Eisenspeicherung ist in amorpher Form signifikant höher in den Retikulumzellen und etwas weniger auch in den Histiocyten (verglichen mit den Normalfällen) (siehe Tab. 25).

Qualitativ ausgewertetes Siderin (siehe Tab. 26 und 27):

Das nicht eindeutig zellgebundene Siderin findet sich - wie-

der in amorpher Form - im Vergleich zu den Normalfällen etwas vermehrt im Gewebe.

Besonderheiten der Siderinspeicherung weisen die Präparate Nr. 1385 und Nr. 1009 auf: bei beiden Präparaten ist in den reichlich vorhandenen siderinbeladenen Histiozyten häufig eiweißartige Substanz gespeichert.

Bei Präparat Nr. 1385 (K. Josef, 52 Jahre) handelt es sich um erhebliche, entzündliche Markveränderungen bei entzündlicher Nierenerkrankung mit beginnender renaler Osteodystrophie. Es besteht eine leichte Polyglobulie (Erythrozyten 5,3 Mill., Hb 14,6 g%, Hämatokrit 50 %). Die siderinspeichernden Zellen weisen auffallend viele Vakuolen auf und sind insgesamt in der Zahl von 0,8 pro mm² in dem Präparat enthalten.

Nr. 1009 (M. Willy, 63 Jahre) weist gröbere reaktive Markveränderungen auf, von denen ein Teil wohl auf die Behandlung mit Puri-Nethol zurückzuführen ist. Es besteht eine erhebliche Osteoporose. Das rote Blutbild ist normal; das gesamte Bilirubin beträgt 1,15 mg%. Die klinische Diagnose lautet auf Verdacht auf Kollagenose bei Myocardiopathie. Die Zahl siderinspeichernder Zellen pro mm² beträgt 2,7.

3. MESENCHYMREAKTIONEN

HEPATOGENE MARKSCHÄDIGUNG

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Der Sideringehalt insgesamt und in den einzelnen Zellstrukturen unterscheidet sich nicht signifikant von den Normalpersonen.

Es besteht eine besonders große Schwankungsbreite in den Einzelfällen.

Ungewöhnlich ist die Anordnung der mit meist grobkörnigem Siderin beladenen Retikulumzellen und Histiozyten in balkchen-nahen Markbezirken bei Präparat Nr. 1075:

(D. Iwan, 44 Jahre, 4,6 siderinbeladene Zellen pro mm²; klinische Diagnose: Gastritis, Leberzirrhose. Die Laborwerte betrugen: Erythrozyten 2,42 Mill., Hämoglobin 7,6 g%, Serum-eisen 63 gamma%, UEBK 247 gamma %, Bilirubin normal). Er hatte vor der Myelotomie keine Transfusionen erhalten.

Bei einem Fall von Hämochromatose (klinisch mit Leberinsuffizienz) (Nr. 866, B. Anton, 52 Jahre, Zahl der siderinbeladenen Zellen pro mm² = 13,2) ist eine sehr starke Siderineinlagerung, auch in grobkörniger Form, im diffusen kleinzelligen Retikulum und in Histiozyten, ungewöhnlich häufig auch in den Sinusendothelien vorhanden. Die Laborwerte betrugen: Erythrozyten 3,85 Mill., Hämoglobin 12,4 g%, Hämatokrit 40,5 Vol. %, Serum-Eisen 190 gamma %, Bilirubin gesamt 0,99 mg%.

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

keine Besonderheiten

NEPHROGENE MARKSCHÄDIGUNG

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Siderinbeladene Zellen insgesamt

vermehrt im Vergleich zu den Normalfällen. Der Unterschied ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 2,5\%$ signifikant (siehe Tabelle 23).

Siderinverteilung und -morphologie

Das in körniger Form gespeicherte Siderin in Histiozyten und Retikulumzellen ist im Vergleich zu den Normalfällen signifikant vermehrt.

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

Die Siderineinlagerung im Gewebe und in den Sinus und Sinusendothelien, wiederum vor allem in körniger Form, ist erheblich vermehrt (siehe Tabellen 26 und 27).

Bei Präparat Nr. 1487 (F. Hermann, 59 Jahre; 9,0 siderinbeladene Zellen pro mm^2 ; Diagnosen: renale Osteodystrophie, Panarteriitis, Marknekrose; Erythrozyten peripher 2,39 Mill., Hämoglobin 6,6 g%; Polytransfusionen) fällt die bälkchennahe Konzentration einer grobkörnigen Einlagerung von Siderin, vor allem in Retikulumzellen auf.

TUMORMYELOPATHIE

Quantitativ ausgewertetes Siderin

Gesamtzahl siderinbeladener Zellen: vermehrt, aber im Vergleich zu den Normalfällen nicht signifikant.

Siderinverteilung und -morphologie:

Es findet sich signifikant vermehrt körnig gespeichertes Siderin, sowohl in den Retikulumzellen und den Histiozyten, als auch in Bezug auf die

Qualitative Siderinauswertung: diffus im Gewebe und den Sinusendothelien. Es ergeben sich keine Besonderheiten.

Auffallend ist, daß bei niedrigen Serumeisenwerten auch eine erhebliche Siderinspeicherung vorhanden sein kann. Die 5 Fälle mit der stärksten Siderinspeicherung dieser Krankheitsgruppe haben ein durchschnittliches Serumeisen von nur 40 y%.

RHEUMATISCHES FIEBER

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Gesamtzahl siderinbeladener Zellen ist erhöht, aber es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zu den Normalfällen.

Siderinverteilung und -morphologie

Ein signifikanter Unterschied zu den Normalfällen ergibt sich nur in Bezug auf die körnige Siderinspeicherung in Histiozyten (siehe Tabelle 25).

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

Die diffuse Siderinspeicherung in den Sinus und Sinusendothelien ist etwas schwächer als bei den Normalfällen, im Gewebe etwas stärker, ohne in Bezug auf die Form der Eiseneinlagerung Besonderheiten aufzuweisen (siehe Tabelle 26 und 27).

Ein besonderes Bild zeigt Präparat Nr. 748 (B.Jutta, 56 Jahre, Diagnose: chronische rheumatische Myelitis, mit 12,9 siderinbeladenen Zellen pro mm² und den Laborwerten: Hämoglobin 6,4 g%, Erythrozyten 2,14 Mill., Serum-Eisen 181 y%, Serum-Eisen nach Belastung 344 y%). Es finden sich massenhaft speichernde Histiozyten, in deren Plasma schaumartige, homogene, leicht eosinophil gefärbte Massen mit dazwischen gelegener fein- bis grobkörniger, eisenpositiver Substanz nachzuweisen ist, ferner feinkörniges, eisenhaltiges Pigment in Retikulumzellen, in adventiellen Retikulumzellen der Kapillaren und in Sinusendothelien. In diffuser Form ist Eisen in kleinsten Sinusoiden, am Endost und in den Kittlinien der Spongiosa enthalten. Der Patienten wurden 1500ml Blut transfundiert.

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Quantitative Siderinauswertung:

Die Siderineinlagerung insgesamt ist gegenüber den Normalfäl-

len nicht signifikant erhöht. In Bezug auf die Siderinverteilung ist aber bemerkenswert, daß über die Hälfte der siderinspeichernden Zellen Siderin in grobkörniger Form enthalten; fast zu einem Drittel befinden sich die Siderinmengen in Histiozyten.

Eine maximale Siderinspeicherung weist das Präparat Nr. 944 (E. Viktoria, 54 Jahre) mit 32,3 siderinbeladenen Zellen pro mm^2 auf, dessen ausgeprägte Siderose in Retikulumzellen, Histiozyten - die große Proteinmassen neben einer sehr kräftigen Siderineinlagerung enthalten - und auch im periostalen Bindegewebe durch eine kurz vor der Präparatentnahme durchgeführte Transfusionstherapie mitbeeinflusst sein kann. Die Laborwerte betragen: Erythrozyten 3,94 Mill., Hämoglobin 12,5 g%, Retikulozyten 25 pro mille, Serumeisen 172 y%, Bilirubin gesamt 0,67 g%. - Die histologische Diagnose lautet auf typische Gefäß-, Knochen- und Markveränderungen der rheumatoiden Arthritis. Es besteht ferner eine stark ausgeprägte Osteoporose.

Qualitative Siderinauswertung:

Es ergeben sich im Vergleich zu den Normalfällen durchschnittlich keine Besonderheiten der Siderinverteilung und der Form des gespeicherten Eisens.

LUPUS ERYTHEMATODES VISZERALIS

Quantitative Siderinauswertung:

Die durchschnittliche Siderineinlagerung insgesamt ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% niedriger als bei den Normalfällen; die Verteilung dieses Speichereisens weist keine Besonderheiten auf (siehe Tabellen 21, 22, 23 und 24).

Qualitative Siderinauswertung:

Es ergeben sich keine deutlichen Unterschiede zu den Normalfällen (siehe Tabellen 26 und 27).

Die Präparate Nr. 914 und Nr. 832 weisen eine Vermehrung von Histiozyten und schaumartige Speicherung von Proteinsubstanz bei nur geringer bzw. mittelstarker Siderineinlagerung auf.

Präparat Nr. 914: S. Rigarda, 43 Jahre; 0,5 siderinbeladene Zel-

len pro mm², Diagnose: schwere hyperergische mesenchymale Reaktion, klinisch lupoide Nephritis; Laborwerte: Erythrozyten 3,57 Mill., Hämoglobin 12,6 g%, Retikulozyten 17 pro mille, Serumeisen 246 y%, Bilirubin 1,28 mg%.

Präparat 832 (B. Erika, 20 Jahre), 4,8 siderinbeladene Zellen pro mm²; Diagnose: typischer Lupus erythematoses viszeralis mit relativ gutartiger Verlaufsform. Laborbefunde: Erythrozyten 4,14 Mill., Hämoglobin 14 g%, Serumeisen 60 y%.

VERDACHT AUF ERYTHEMATODES VISZERALIS

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Gesamte Siderin speichernde Zellen

Im Vergleich zu der vorhergehenden Gruppe fällt hier eine vermehrte Siderineinlagerung auf, die sich aber in Bezug auf die Siderinverteilung und -morphologie von den Normalfällen nicht signifikant unterscheidet (siehe Tabelle 25).

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

Keine Besonderheiten

FELTY-SYNDROM

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Siderinbeladene Zellen insgesamt

vermindert (siehe Tabelle 21), aber nicht signifikant gegenüber den Normalfällen (siehe Tabelle 23).

Siderinverteilung und -morphologie

Die Siderinspeicherung ist lediglich auf die körniges Siderin speichernden Retikulumzellen bezogen signifikant vermindert.

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

Es sind keine bedeutenden Unterschiede zu den Normalfällen festzustellen (siehe Tabelle 26).

Besonderheiten weist das Präparat Nr. 823 (W. Karolina, 46 Jahre) auf, bei dem nur sehr vereinzelt Eisen im kleinzelligen Retikulum enthalten ist, aber Siderin auch an den endostalen Säumen, sowie in einer Linie am Übergang des Osteoids zum ausgereiften

Knochen, ferner auch in einigen Kittlinien zu beobachten ist. Es wurde hier zunächst der Verdacht auf einen entzündlichen Markscheiden extramedullärer Ursache mit Proliferationssteigerung und Reifungshemmung der gesamten Myelopoese diagnostiziert; bei einer Kontrolle nach 2 Jahren (Präparat Nr. 1395) war sehr wenig Siderin im Knochenmark in den üblichen Zellstrukturen zu beobachten. Hierbei wurde dann die endgültige Diagnose eines Morbus Felty gestellt. - Die durchschnittliche Zahl siderinbeladener Zellen/mm² beträgt bei Präparat ⁸²³0,4, bei Präparat Nr. 1395 0,3.

PERIARTERITIS NODOSA UND ANDERE ARTERIITIDEN

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Es ist eine gegenüber den Normalfällen nicht signifikante Vermehrung der siderinbeladenen Zellen insgesamt festzustellen (siehe Tabelle 23).

Siderinverteilung und -morphologie

Die vermehrte Siderineinlagerung ist überwiegend auf ein übernormales Vorkommen von Retikulumzellen, die körniges Siderin speichern, zurückzuführen. Mehr als die Hälfte der gesamten siderinspeichernden Zellen enthalten Siderin in körniger Form (siehe Tabelle 24).

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

Bemerkenswert ist die starke Eiseneinlagerung in den Sinus und Sinusendothelien, die nicht eindeutig einzelnen Zellen zuzuordnen sind. Die hier beobachtete Merkmalsstärke für 10 Fälle gehört zu den höchsten der im gesamten Krankengut festgestellten (siehe Tabelle 22 und 26). Etwas weniger stark findet sich Siderin im Gewebe.

REAKTIVE GRANULOMATosen

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Die insgesamt verminderte Siderineinlagerung ist in Bezug auf das in amorpher Form vorkommende Speichereisen signifikant von den Normalfällen unterschieden.

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

Auffallend ist die in Anbetracht der geringeren Eisenspeicherung

verhältnismäßig reichliche Siderineinlagerung in den Sinus und Sinusendothelien (siehe Tabelle 26).

4. HÄMOBLASTOSEN

UNDIFFERENZIERTE LEUKOSEN UND UNREIFZELLIGE MYELOSEN

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Die durchschnittlich etwas erhöht erscheinende gesamte Siderineinlagerung (siehe Tabelle 21) ist in Bezug auf die Verteilung im Vergleich zu den Normalfällen - abgesehen von den Retikulumzellen, die amorphes Siderin speichern - nicht signifikant verschieden.

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

Es ergeben sich keine Besonderheiten.

In den Einzelfällen ist die Menge des gespeicherten Siderins trotz des recht hohen Durchschnittswertes eher gering; erhebliche Siderineinlagerungen zeigen dagegen Fälle mit wiederholten Transfusionen, wie:

Präparat Nr. 1149: (Maria P., 55 Jahre - durchschnittlich 11,5 siderinbeladene Zellen/mm²) mit Paramyeloblastose und auffallend starker Siderineinlagerung in den Retikulumzellen und in den vermehrten Histiozyten. Auch die Sinusendothelien sind hier vermehrt mit Siderin beladen. Die Laborwerte betragen: Erythrozyten 2,66 Mill., Hämoglobin 9,2 g%, Retikulozyten 10 pro mille, Serumeisen 243 y%.

Präparat Nr. 1939 (G. Rosa, 60 Jahre) (5,5 siderinbeladene Zellen pro mm²) mit dem Krankheitsbild einer promyelocytären Myelose mit erheblicher Zellpolymorphie und Eosinophilietendenz. Laborwerte vor der Myelotomie: Erythrozytenzahl 2,75 Mill., Hämoglobin 9,5 g%, Retikulozyten 1 pro mille, Serumeisen 74 y%. Es wurden wiederholt Frischbluttransfusionen durchgeführt.

REIFZELLIGE GRANULOCYTÄRE MYELOSEN UND REIFZELLIGE LYMPHO- CYTÄRE LEUKOSEN

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Siderinbeladene Zellen insgesamt

Im Vergleich zu den Normalfällen ist eine verminderte Siderinspeicherung festzustellen, die aber nur bei den reifzellig granulocytären Myelosen eine Signifikanz erreicht (siehe Tabelle 23).

Siderinverteilung und -morphologie

Kein Unterschied zu den Normalfällen (siehe Tabelle 24,25).

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

Auch die nicht eindeutig Zellen zuzuordnende Siderineinlagerung, die bei beiden Gruppen ausschließlich in homogener Form vorhanden ist (siehe Tabelle 26), zeigt sich vermindert.

Im Fall Nr. 1571 (H. Richard, 65 Jahre; 0,9 siderinbeladene Zellen pro mm^2) mit einer reifzelligen lymphocytären Leukose findet sich das Siderin atypischerweise vorwiegend im Sinusendothel. Die Parenchymmenge ist stark vermindert. Laborwerte: Erythrozytenzahl 2,9 Mill., Hämoglobin 8,6 g%, Serumeisen 230 y%. Transfusionen: nicht zu eruieren.

Die Tabelle 32 (siehe Tabellenteil) gibt einen Überblick über das bei den Hämoblastosen durchschnittlich stark verminderte myeloische Parenchym.

MEGAKARYOZYTEN-MYELOSE

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Siderinbeladene Zellen insgesamt

signifikant niedriger als bei den Normalfällen

Siderinverteilung und -morphologie

Das Siderin ist sowohl in Retikulumzellen und Histiozyten als auch in amorpher und körniger Form signifikant niedriger als bei den Normalfällen.

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

Auch die nicht eindeutig Zellen zuzuordnenden Siderineinlagerungen sind - in amorpher und körniger Form - sowohl in Sinusendothelien als auch im Gewebe vermindert gespeichert.

Ein abweichendes Verhalten zeigen lediglich die beiden folgenden Fälle:

Präparat Nr. 1299 (G. Anna, 51 Jahre) (siderinspeichernde Zellen $6,3/\text{mm}^2$); Diagnose: asymptomatisches polycythämisches Vorstadium (Erythrozyten 5,7 Mill., Hämoglobin 12,5 g%, Hämatokrit 63 Vol.%) einer megakaryozytären Myelose mit Thrombocythämie. Die Siderineinlagerung, vor allem in Retikulumzellen, in amorpher und grobscholliger Form, ist vermehrt. Transfusionen nicht eruierbar.

Präparat Nr. 1447 (Anton Z., 72 Jahre) (10,7 siderinspeichernde Zellen pro Flächeneinheit); Diagnose: megakaryozytäre Myelose. Die Histiozyten weisen hier bei lebhafter Speichertätigkeit vor allem in Nachbarschaft der lymphzelligen Infiltrationen eine häufige Verwandlung des Histiozytenplasmas in große, blaß eosinophil tingierte, homogene Kugeln auf, die an vielen Stellen die Zellmembran zerrissen haben und auch außerhalb der Zellen zu liegen scheinen, wo ihnen überall große Mengen grobscholligen Siderins aufgelagert sind. Der Patient hat keine Transfusionen erhalten.

5. RETIKULOSEN

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Siderinbeladene Zellen insgesamt

Diese sind vermehrt bei den malignen Granulomatosen, bei den plasmazellulären Retikulosen und bei Morbus Waldenström, signifikant aber nur in den beiden letzteren Gruppen (siehe Tabelle 23) und zwar: in Bezug auf die

Siderinverteilung und -morphologie

in Form der signifikant erhöhten Speicherung von grobkörnigem Si-

derin in Retikulumzellen und Histiozyten (fast die Hälfte des gesamten Siderins).

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

Dem entspricht auch eine vermehrte Siderinspeicherung in körniger Form diffus im Gewebe und in Sinus und Sinusendothelien (siehe Tabellén 22 und 27). Auch bei den malignen Granulomatosen findet sich relativ vermehrt körniges Siderin in den Sinusendothelien.

LYMPHOIDZELLIGE UND UNDIFFERENZIERTE RETIKULOSEN UND RETIKULOSAR-KOMATOSEN

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Siderinbeladene Zellen insgesamt

bei beiden Gruppen nicht signifikant vermindert (siehe Tab.23)

Siderinverteilung und-morphologie

Die Siderinspeicherung ist bei beiden Gruppen fast ausschließlich in amorpher Form in Retikulumzellen enthalten (siehe Tabelle 26).

6. OSTEOMYELOSKLEROSE UND OSTEOMYELOFIBROSE

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Es findet sich eine signifikant verminderte Siderinspeicherung insgesamt, bei Berücksichtigung der

Siderinverteilung und-morphologie

signifikant - im Vergleich zu den Normalfällen - in Bezug auf die amorphe Siderineinlagerung in Retikulumzellen und Histiozyten. In den letzteren findet sich jedoch immerhin ein Drittel der durchschnittlichen Gesamtsiderineinlagerung (siehe Tabelle 24).

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

Bei der nur mäßigen Siderineinlagerung in Sinusendothelien fällt auf, daß die Hälfte in körniger Form vorhanden ist.

7. OSTEOPATHIEN

OSTEOPOROSE

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Gesamte siderinbeladene Zellen

Die durchschnittlich mäßig starke Siderinspeicherung (siehe Tabelle 21) unterscheidet sich nicht signifikant von den Normalfällen (siehe Tabelle 23).

Siderinverteilung und -morphologie:

keine Besonderheiten

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

Mittelstarke Siderineinlagerung in Sinus, Sinusendothelien und im Gewebe, ohne Besonderheiten der Verteilung oder Form.

OSTEOMALAZIE

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Die insgesamt verminderte Siderinspeicherung (siehe Tabellen 21 und 23) ist bei Berücksichtigung der

Siderinverteilung und -morphologie vor allem auf die geringe Speicherung von Siderin in amorpher Form in Retikulumzellen (signifikant niedriger als bei den Normalfällen) zurückzuführen.

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

Verringerte Siderinspeicherung. Keine Besonderheiten der Verteilung oder Morphologie.

MORBUS RECKLINGHAUSEN

Quantitativ ausgewertetes Siderin

Siderinbeladene Zellen insgesamt

Geringe Siderinspeicherung, die aber im ganzen sich von der bei Normalfällen nicht signifikant unterscheidet.

Siderinverteilung und -morphologie

Die amorphe Siderinspeicherung ist in Retikulumzellen und Histiozyten dagegen signifikant niedriger als bei den Normalfällen (siehe Tabelle 25).

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

Im Durchschnitt wiederum verringerte Speicherung (siehe Tabellen 26 und 27).

Auffallend ist bei dieser Krankheitsgruppe die starke Streuung

der Einzelbefunde, wobei mit einer Ausnahme eine mittelgradige Speicherung überhaupt nicht vorkommt.

RENALE OSTEODYSTROPHIE

Quantitativ ausgewertetes Siderin:

Siderinbeladene Zellen insgesamt

vermehrt, aber keine Signifikanz im Vergleich zu den Normalfällen (siehe Tabelle 21 und 22).

Siderinverteilung und -morphologie

Die vermehrte Siderinspeicherung ist nur in Bezug auf die körnige Einlagerung in Histiozyten signifikant.

Qualitativ ausgewertetes Siderin:

Auffallend viel Siderin ist - soweit eine Aussage bei nur 6 untersuchten Fällen möglich ist - nicht einwandfrei Zellen zuzuordnen, vor allem in Sinus und Sinusendothelien, enthalten.

MORBUS PAGET

Quantitative Siderinauswertung:

Siderinbeladene Zellen insgesamt:

Die etwas erhöhte Siderineinlagerung ist nicht signifikant von den Normalfällen unterschieden.

Siderinverteilung und -morphologie

Siderin in körniger Form wird in nur sehr geringem Ausmaße gespeichert; der Unterschied ist jedoch nicht signifikant (siehe Tabellen 24 und 25).

Bei dem Präparat Nr. 1090 (Z. Peregrin, 83 Jahre) (Diagnose: Morbus Paget) finden sich - besonders in Endostnähe - Histiozyten, die große Mengen körnigen Siderins gespeichert haben (durchschnittliche 4,7 siderinbeladene Zellen pro mm^2). Laborwerte: Erythrozyten: 2,0 Mill., Hämoglobin 9,8 g%, Hämatokrit 29 Vol.%, Bilirubin 1,38 mg%). Der Patient hat vor der Myelotomie 8 Transfusionen erhalten.

ENDOKRINE OSTEOPATHIEN

Quantitative Auswertung der Siderineinlagerung:

Siderinbeladene Zellen insgesamt

Die endokrinen Osteopathien insgesamt zeigen eine unterdurchschnittliche, von den Normalfällen aber nicht signifikant verschiedene Siderineinlagerung (siehe Tabelle 23).

Die Fälle von Hyperthyreose, als größte homogene Gruppe innerhalb der endokrinen Osteopathien, zeigen eine etwas vermehrte Siderineinlagerung, die sich aber ebenfalls von den Normalfällen nicht signifikant unterscheidet.

Siderinverteilung und -morphologie: keine Besonderheiten

Qualitative Auswertung der Siderineinlagerung ohne Besonderheiten

8. MARKFREMDE TUMOREN

Quantitative Siderinauswertung:

Siderinbeladene Zellen insgesamt

Es ist eine verminderte Siderinspeicherung festzustellen, die aber im Vergleich zu den Normalfällen sich nicht als signifikant nachweisen läßt (siehe Tabelle 21 und 23).

Siderinverteilung und -morphologie

Die amorphe Eisenspeicherung in Retikulumzellen ist im Vergleich zu den Normalfällen signifikant vermindert.

Besonderheiten weist das Präparat Nr. 804 (L.Thomas, 35 Jahre) mit 1,0 siderinbeladenen Zellen pro mm^2 auf; vollständig fehlendes myeloisches Parenchym geht mit dem Befund einer Tumormetastase, wahrscheinlich eines kleinzelligen, wenig differenzierten Tumors einher, wobei sich das Siderin fast ausschließlich in den vereinzelt stehengebliebenen Fettinseln findet. (Laborwerte: Erythrozyten 2,5 Mill., Hämoglobin 6,9 g%, Serumeisen 155 μ g%, Bilirubin 1,08 mg%). Der Patient hatte vor der Myelotomie 3 Transfusionen erhalten.

Qualitative Siderinauswertung:

Es ergeben sich keine Besonderheiten im Vergleich zu den Normalfällen.

4. SIDERINVORKOMMEN UND SERUMEISENSPIEGEL

Um zu prüfen, ob eine Beziehung zwischen diesen beiden Größen besteht, wurden aus dem gesamten Patientengut nach der Höhe des Serumeisenspiegels 5 Gruppen gebildet und die entsprechende durchschnittliche Zahl der siderinbeladenen Zellen pro Flächeneinheit bestimmt (siehe Tabelle 33 im Tabellenteil).

Anhand des Wilcoxon-Testes läßt sich lediglich für die 36 Fälle der Gruppe mit einem Serum-Eisenspiegel über 200 μ % ein gegenüber allen übrigen Gruppen signifikanter Unterschied feststellen, und zwar entspricht dem hohen Serumeisenspiegel eine starke Siderinspeicherung im Knochenmark.

Die Tabelle 34 soll Auskunft darüber geben, ob die erwähnte Beziehung auch bei Einzelfällen mit unterschiedlichen Diagnosen besteht, wobei sich jeweils doch eine sehr starke Streuung in der Höhe der Siderineinlagerung ergibt.

Eine durchschnittliche Verminderung des Knochenmarkssiderins bei Eisenmangel findet sich nicht. - Die Tabelle 35 soll Aufschluß darüber geben, welchen Krankheitsgruppen die einzelnen Fälle mit sehr niedrigem Eisenspiegel angehören.

5. SIDERINVORKOMMEN UND PIGMENT IN SINUSENDOTHELIIEN

Von FIESCHI und SACCHETTI (28) wurde zum ersten Mal auf das Vorkommen von eisenfreien Pigmentkörnchen in den Sinusendothelien des menschlichen Knochenmarks hingewiesen. Aus einer früheren Beobachtung von DOBBELSTEIN (25) ergibt sich die Möglichkeit einer Beziehung zwischen diesen Körnchen und dem Siderinvorkommen in Retikulumzellen. Es wurde deshalb der Zusammenhang zwischen den vorhandenen eisennegativen Pigmentkörnchen in den Sinusendothelien (Merkmalstärke 0 - IV) und der durchschnittlichen Zahl der siderinbeladenen Zellen pro Flächeneinheit geprüft (siehe Tabelle 36).

Es ergibt sich eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen der Menge der vorhandenen Pigmentkörnchen und der durchschnittlichen Zahl der siderinspeichernden Zellen pro Quadratmillimeter. Lediglich für die Fälle, in denen die eisennegativen Pigmentkörnchen in den Sinusendothelien in Merkmalstärke 0 vorhanden sind, trifft dies nicht zu. Wenn man in dieser Gruppe die in Tabelle 37 einzeln aufgeführten Präparate, die keinerlei Siderineinlagerung aufweisen, ausschließt, ergibt sich für die verbleibenden 158 Fälle jedoch eine durchschnittlich deutlich vermehrte Siderineinlagerung (siehe Zusatz zu Tabelle 36).

6. BEZIEHUNG ZWISCHEN DER MENGE DER SIDERINEINLAGERUNG IM KNOCHENMARK UND DES ERYTHROPOETISCHEN PARENCHYMS

Um einen eventuellen Zusammenhang zu prüfen, wurden durch alle Krankheitsgruppen hindurch 2 Gruppen gebildet:

1. Fälle ohne Siderinspeicherung im Knochenmark: 112 Fälle
2. Fälle mit starker Siderinspeicherung im Knochenmark (mehr als 5,0 siderinbeladene Zellen pro Quadratmillimeter) 126 Fälle

Die Aktivität der Erythropoese wurde als normal, vermindert (Grad -I bis -IV) oder vermehrt (Grad +I bis + IV) bezeichnet.

In Tabelle 38 (siehe Tabellenteil) ist der prozentuale Anteil der Gruppe 1 und 2 in Bezug auf die erythropoetische Parenchymmenge wiedergegeben.

Zur Ermittlung des Konfidenzbereiches der Differenz zweier Häufigkeiten (d.h. prozentuale Anteile der Gruppen 1 und 2, bezogen auf die verschiedenen Grade der Erythropoeseaktivität) wurde der Fisher-Test (Vierfeldertafeltest) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 1\%$ angewandt. Da die größte zugelassene Zufallsdifferenz (siehe Spalte 4 in Tabelle 38) in allen Fällen größer ist als die tatsächlich gefundene, ist die Nullhypothese nicht zu verneinen.

Es ergibt sich also keine statistisch signifikante Beziehung zwischen der Menge des erythropoetisch wirksamen Parenchyms und der Stärke der Siderineinlagerung im Knochenmark.

7. BEZIEHUNG ZWISCHEN DER MENGE DER SIDERINEINLAGERUNG IM KNOCHENMARK UND DEN PERIPHEREN ERYTHROZYTENWERTEN

Um das Bestehen eines Zusammenhangs zu überprüfen, wurden wie für den vorangehenden Punkt 6 zwei Gruppen gebildet.

Tabelle 39 (siehe Tabellenteil) gibt die durchschnittliche periphere Erythrozytenzahl bei Fällen mit fehlender und mit starker Siderineinlagerung wieder.

Zur Feststellung einer eventuellen Beziehung zwischen den peripheren Erythrozytenwerten und der Menge der Siderineinlagerung im Knochenmark wurde der T-Test (Nullhypothese mit gemeinsamer Varianz zum Vergleich zweier unverbundener Beobachtungsreihen) angewandt. Der Konfidenzbereich (bei der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 1\%$) ergibt sich als 0,21. Die Mittelwertsdifferenz von 0,31 im vorliegenden Fall ist größer und damit signifikant.

Es ergibt sich also für die Fälle mit fehlender Siderinspeicherung im Knochenmark eine signifikant höhere Erythrozytenzahl im peripheren Blut als bei den Fällen mit vermehrter Siderineinlagerung im Knochenmark.

E. TABELLIENTEIL

Tabelle 1: Krankengut

Diagnose	Zahl der Patienten			Zahl der Myelotomien
	m	w	insg.	
01 Normalfälle	33	13	46	46
Störungen der Erythropoese				
02 Eisenmangel	5	5	10	10
03 Polyglobulie	18	-	18	18
04 Polycythämia vera	18	17	35	35
05 hämolytische Anämie	5	5	10	10
Störungen der Granulocyto- und Thrombopoese				
06 myeloische Insuffizienz, partiell	10	4	14	18
07 myel. Insuff., total	6	7	13	14
08 Thrombopenie u.-pathie	3	10	13	13
09 myeloische Reaktion nach Infekt	24	22	46	52
Mesenchymreaktionen				
10 hepatogene Markschädigung	13	4	17	19
11 nephrogene Markschädigung	8	11	19	20
12 Tumormyelopathie	8	10	18	18
13 rheumatisches Fieber	7	7	14	14
14 rheumatoide Arthritis und andere Arthritiden	10	16	26	26
15 Lupus erythematodes visc.	-	7	7	11
16 V.a. Lupus eryth. visc.	-	8	8	12
17 Felty-Syndrom	-	6	6	7
18 Periarteritis nodosa und andere Arteriitiden	6	2	8	9
19 Dermatomyositis	-	2	2	2
20 Sklerodermie	1	3	4	4
21 reaktive Granulomatose	5	6	11	11

Tabelle 1 - Fortsetzung

Diagnose	Zahl der Patienten			Zahl der
	m	w	insg.	Myelotomien
Hämoblastosen				
22 undifferenzierte Leukosen	6	4	10	14
23 unreifzellige Myelosen	5	5	10	11
24 reifzellige granulocytäre Myelosen	7	3	10	11
25 reifzellige lymphatische Leukosen	6	6	12	13
26 megakaryozytäre Myelosen	11	10	21	23
Retikulosen				
27 maligne Granulomatosen	5	6	11	11
28 lymphoidzellige Retikulosen	7	3	10	15
29 plasmazelluläre Retikulosen	15	17	32	37
30 Morbus Waldenström	6	9	15	15
31 undifferenzierte Retikulosen	8	7	15	16
32 Osteomyelosklerosen und Myelofibrosen	11	11	22	24
Osteopathien				
33 Osteoporose	18	19	37	38
34 Osteomalazie	4	8	12	16
35 Morbus Recklinghausen	4	5	9	10
36 renale Osteodystrophie	5	1	6	6
37 Morbus Paget	5	2	7	8
38 endokrine Osteopathien	12	16	28	28
39 andere Osteopathien	6	5	11	11
40 Markfremde Tumoren	4	15	19	20
41 Varia	13	14	27	29
	336	331	667	723

Tabelle 2 a) - Endokrine Osteopathien

Diagnose	Zahl der Patienten			Zahl der Myelotomien
	m	w	insg.	
Hyperthyreose	6	7	13	13
Hypothyreose	-	1	1	1
Hyperparathyroidismus	1	4	5	5
Hypogonadismus	4	-	4	4
Akromegalie	1	3	4	4
Totaladrenalektomie (n.M.Cushing)	-	1	1	1
	12	16	28	28

Tabelle 2 b) - Andere Osteopathien

Diagnose	Zahl der Patienten			Zahl der Myelotomien
	m	w	insg.	
Osteogenesis imperfecta	1	-	1	1
Embryopathie mit Minderwuchs	1	-	1	1
unspez.Knochenwachstumsstörung	1	-	1	1
Morbus Neck-Odelberg	-	1	1	1
resorptive Osteodystrophie n. Magenresektion u.chron.Enteropathie	1	1	2	2
rarefizierender Knochenumbauproz.	1	2	3	3
geringgradiger uncharakt.Mark-reizzustand	1	1	2	2
	6	5	11	11

Tabelle 3 - Einzelaufstellung der unter VARIA zusammengefaßten Krankheitsfälle

Diagnose	Zahl der Patienten			Zahl der Myelotomien
	m	w	insges.	
megaloblastische Anämie	1	-	1	1
Anämie durch unbek. Noxe	1	-	1	1
Erythromyelose	2	-	2	2
Erythroblastose	1	-	1	1
Hypersplenismus	-	4	4	4
Zustand nach Splenektomie	1	1	2	2
Lupus erythematodes cutaneus	1	1	2	2
V.a. Amyloidose	1	1	2	2
V.a. M. Hodgkin	-	2	2	2
V.a. M. Boeck	-	1	1	2
V.a. extramedulläre Neoplasie	-	2	2	2
Hyperergische Vasculitis	1	-	1	2
V.a. Hypertensivvasculitis	3	-	3	3
Chemische Schäden	1	2	3	3
	13	14	27	29

Tabelle 4: Statistisch ausgewertete Merkmale der Siderinverteilung

<u>Quantitativ ausgewertete Merkmale:</u>		(Zahl/mm ²)
003 + 004 + 006 + 007	=	001 siderinbeladene Zellen insgesamt
003 + 004	=	002 siderinbeladene Retikulumzellen
003	"	" (amorphe Form)
004	"	" (körnig)
006 + 007	=	005 siderinbeladene Histiocyten
006	"	" (amorphe Form)
007	"	" (körnig)
003 + 006	=	008 Retikulumzellen und Histiocyten (Siderin in amorpher Form)
004 + 007	=	009 Retikulumzellen und Histiocyten (Siderin in körniger Form)

<u>Qualitativ ausgewertete Merkmale:</u>		(Grad 0 - 4)
012 + 013 + 015 + 016	=	010 diffuse Siderineinlagerung in Sinus und Gewebe
012 + 013	=	011 Siderineinlagerung insgesamt in Sinus und Sinusendothelien
	012	Siderin in amorpher Form in Sinus und Sinusendothelien
	013	Siderin in körniger Form in Sinus und Sinusendothelien
015 + 016	=	014 Siderineinlagerung im Gewebe
	015	Siderineinlagerung im Gewebe in amorpher Form
	016	Siderineinlagerung im Gewebe in körniger Form

Tabelle 5 - Einteilung der Normalfälle für die statistischen Berechnungen

Gruppe	Nr. Fallzahl		Durchschnittsalter (Jahre)
Alle Normalpersonen	01	46	37,8
alle männl. Normalpers.	02	33	35,5
alle weibl. Normalpers.	03	13	49,3
Altersgruppen:			
0-20 Jahre	04	10	13,4
20-40 Jahre	05	16	28,7
40-60 Jahre	06	10	49,0
60-80 Jahre	07	10	64,7
Männer 20-40 Jahre	08	14	30,3

Tabelle 6 - Ergebnisse der Normalfälle in bezug auf 001 = siderinbeladene Zellen insgesamt pro Quadratmillimeter

Gruppe (siehe Tab.5)	Mittelwert $\bar{x}$	Standardabweichung s	Konfidenzbereich
01	2,2	1,9	0 - 5,2
02	2,3	1,9	0 - 5,3
03	1,9	1,9	0 - 4,9
04	1,5	1,3	0 - 3,6
05	2,2	2,2	0 - 5,5
06	1,9	1,4	0 - 4,1
07	3,2	2,2	0 - 6,7
08	2,5	2,2	0 - 6,0

Tabelle 7 - Wilcoxon-Test zur Feststellung eines etwaigen signifikanten Unterschieds innerhalb der aus den Normalfällen (01-07) gebildeten Gruppen (siehe Tabelle 5) in Bezug auf die Gesamtzahl der siderinbeladenen Zellen (001) (siehe Tabelle 4)

Zeichenerklärung: . = nicht in Bezug zu setzende Größen
 - = kein signifikanter Unterschied
 1;2,5; 5 % = Irrtumswahrscheinlichkeit alpha, mit der ein signifikanter Unterschied angenommen werden kann

	02	03	04	05	06	07
01	-	-	-	-	-	5 %
02		-	.	.	.	.
03			.	.	.	.
04				-	-	5 %
05					-	-
06						-

Tabelle 8 - Durchschnittliche Zahl der in Tabelle 4 charakterisierten, quantitativ ausgewerteten Zellstrukturen in den aus den Normalfällen gebildeten Gruppen (siehe Tabelle 5)

$\bar{x}$	002	003	004	005	006	007	008	009
01	1,7	1,3	0,4	0,5	0,4	0,1	1,7	0,5
02	1,8	1,4	0,4	0,5	0,3	0,2	1,7	0,6
03	1,4	1,0	0,4	0,4	0,3	0,1	1,3	0,5
04	1,2	1,1	0,1	0,3	0,2	0,1	1,3	0,2
05	1,7	1,2	0,5	0,6	0,3	0,3	1,5	0,8
06	1,6	1,2	0,4	0,3	0,2	0,1	1,4	0,5
07	2,5	1,9	0,6	0,7	0,5	0,2	2,4	0,8

Wilcoxon-Test in Bezug auf die verschiedenen quantitativ berücksichtigten Zellstrukturen bei den aus den Normalfällen gebildeten Gruppen 01-07 (siehe Tabelle 5)

Zeichenerklärung wie für Tabelle 7

Tabelle 9 - siderinbeladene Retikulumzellen (Siderin amorph)

	04	05	06
05	-		
06	-	-	
07	-	-	-

Tabelle 10 - siderinbeladene Retikulumzellen (Siderin körnig)

	04	05	06
05	-		
06	-	-	
07	5 %	-	-

Tabelle 11 - Siderinbeladene Histiozyten (Siderin amorph)

	04	05	06
05	-		
06	-	-	
07	5 %	-	5 %

Tabelle 12 - Siderinbeladene Histiozyten (Siderin körnig)

	04	05	06
05	-		
06	-	-	
07	5 %	-	5 %

DIFFUSES SIDERINVORKOMMEN

Tabelle 13 - Durchschnittliche Merkmalsstärke pro 10 Fälle des diffus verteilten, nicht sicher Zellen zuzuordnenden Siderins (mit 011-016 gekennzeichnet - siehe Tab.4) in Bezug auf die einzelnen Gruppen der Normalfälle (Tab. 5)

	010	011	012	013	014	015	016
01	27	14	12	2	13	10	3
02	27	13	11	2	14	12	2
03	18	9	7	2	11	10	1
04	19	8	8	0	11	10	1
05	28	14	11	3	14	12	2
06	25	11	9	2	14	13	1
07	29	14	11	3	15	11	4

Tabelle 14 - Angabe der Prozentzahlen innerhalb der gesamten Normalgruppe, die den verschiedenen Beurteilungsgraden zuzuordnen sind; Zellstrukturen wie in Tabelle 4

Grad	012	013	015	016
0	19,6 %	84,8	23,9	84,8
I	54,3	10,9	45,7	10,9
II	21,7	4,3	26,1	4,3
III	2,2	-	4,3	-
IV	2,2	-	-	-
	100 %	100 %	100 %	100 %

Tabelle 15 - Unterteilung der Normalfälle nach Alter und Geschlecht

Altersgruppe	Fallzahl	männl.weibl.		Alter (durchschn.)
0 - 20 Jahre	10	8	2	13,4
20 - 40 Jahre	16	14	2	28,7
40 - 60 Jahre	10	5	5	49,0
60 - 80 Jahre	10	6	4	64,7
insgesamt	46	33	13	

Tabelle 16 - Einfluß des Lebensalters auf die Siderineinlagerung im Knochenmark:

Durchschnittliche Zahl der siderinspeichernden Zellen/mm²
bei einem gemischten Krankengut (außer Normalfällen)

Altersgruppe (Jahre)	Fallzahl		insgesamt	Alter (durchschn.)	siderinbeladene Zellen/ mm ²
	m	w			
0 - 20	23	28	51	15,4	<u>1,0</u>
20 - 40	82	82	164	29,8	<u>2,4</u>
40 - 60	122	164	286	50,2	<u>3,1</u>
60 - 80	79	65	144	67,2	<u>3,6</u>

Tabelle 17 - Einfluß des Lebensalters und Geschlechts auf die Siderinablagerung im Knochenmark
Durchschnittliche Zahl der siderinspeichernden Zellen/mm² bei einem gemischten Krankengut (außer Normalfällen)

Alter (Jahre)	Fallzahl		Durchschnittl. Siderinbeladung (Zellen/mm ²)	
	m	w	m	w
0 - 20	23	28	1,1	0,9
20 - 40	82	82	2,6	2,1
40 - 60	122	164	3,2	3,1
60 - 80	79	65	4,0	3,1

Tabelle 18 - durchschnittliche Werte der siderinspeichernden Zellen, aufgeteilt nach den jeweiligen Zellstrukturen (003, 004, 006, 007 siehe Tabelle 4)

Männer:

Altersgruppe	003	004	006	007
0 - 20 Jahre	0,8	-	0,1	-
20 - 40 Jahre	1,4	0,4	0,5	0,3
40 - 60 Jahre	1,8	0,6	0,4	0,4
60 - 80 Jahre	2,2	0,7	0,6	0,4

Tabelle 18 - (Fortsetzung)

Frauen:

Altersgruppe	003	004	006	007
0 - 20 Jahre	0,8	-	0,1	-
20 - 40 Jahre	1,3	0,3	0,4	0,1
40 - 60 Jahre	1,9	0,4	0,6	0,2
60 - 80 Jahre	1,8	0,5	0,5	0,3

Tabelle 19 - Durchschnittliche Merkmalsstärken bezogen auf 10 Fälle für das gemischte Krankengut, eingeteilt in Altersgruppen

Alter	Fallzahl	Gewebe amorph	körnig	Sinus bzw. amorph	Sinusendothelien körnig
0-20	51	4,9	1,9	6,5	1,2
20-40	164	11,4	4,2	9,1	3,0
40-60	286	12,6	5,5	11,1	5,5
60-80	144	13,0	8,3	10,0	4,2

Tabelle 20 - Durchschnittliche Merkmalsstärken, bezogen auf 10 Fälle, für das gemischte Krankengut

Männer:

Alter	Fallzahl	Gewebe amorph	körnig	Sinus bzw. amorph	Sinusendothelien körnig
0 -20	23	4,8	3,9	10,0	2,2
20-40	82	14,0	6,1	10,5	3,9
40-60	122	15,0	5,6	11,9	6,1
60-80	79	13,9	11,4	10,4	6,9

Tabelle 20 - Fortsetzung

Frauen:

Alter (Jahre)	Fallzahl	Gewebe		Sinus bzw. Sinusendothelien	
		amorph	körnig	amorph	körnig
0-20	28	5,0	0,4	5,7	0,4
20-40	82	8,9	1,6	7,0	2,4
40-60	164	10,8	5,5	10,6	5,0
60-80	65	10,0	4,6	6,2	5,3

Tabelle 21 - Siderinvorkommen bei verschiedenen Krankheiten:
001 = Gesamtzahl der siderinbeladenen Zellen

Krankheitsgruppe	durchschnittl. Zahl siderinbeladener Zellen/mm ²	statistische Standardab- weichung
01 Normalfälle	2,2	1,9
02 Eisenmangel	0	0
03 Polyglobulie	3,9	3,0
04 Polycythämia vera	0,3	0,1
05 hämolytische Anämie	5,2	2,6
06 partielle myeloische Insuffizienz	4,2	3,0
07 totale myeloische Insuff.	3,6	2,9
08 Thrombopenie u.-pathie	0	0
09 myeloische Reaktion b. Infekt	4,0	4,0
10 hepatogene Markschädigung	2,1	1,9
11 nephrogene Markschädigung	4,8	3,0
12 Tumormyelopathie	4,1	3,5
13 rheumatisches Fieber	4,0	2,1
14 rheumatoide Arthritis	3,5	3,0
15 Lupus erythematodes visz.	1,9	1,9
16 V.a. Lupus eryth. visz.	3,1	1,4
17 Felty-Syndrom	1,2	1,0

Tabelle 21 - (Fortsetzung)

Krankheitsgruppe	siderinbeladene Zellen/mm ² durchschnittl.	statistische Standardabw.
18 Periarteriitis nodosa u.a. Arteriitiden	5,2	3,0
21 granulomatöse Reaktionen	1,3	1,0
22 undifferenzierte Leukosen	3,2	2,4
23 unreifzellige Myelosen	3,0	2,4
24 reifzellige granulocytäre Myelosen	0,7	0,5
25 reifzellige lymphatische Leukosen	0,9	0,6
26 megakaryozytäre Myelosen	1,1	0,9
27 maligne Granulomatosen	3,1	3,1
28 lymphoidzellige Retikulosen	1,7	1,4
29 plasmazelluläre Retikulosen	4,7	3,0
30 Morbus Waldenström	4,4	3,4
31 undifferenzierte Retikulosen	1,6	1,0
32 Osteomyelosklerosen	1,2	1,0
33 Osteoporose	3,0	2,7
34 Osteomalazie	1,0	0,8
35 M. Recklinghausen	1,5	1,0
36 renale Osteodystrophie	4,2	-
37 M. Paget	3,3	-
38 endokrine Osteopathien	2,1	1,6
39 andere Osteopathien	1,1	0,9
40 markfremde Tumoren	1,5	1,1

- = zu geringe Fallzahl zur Berechnung

Tabelle 22 - Siderinverteilung bei den einzelnen Krankheitsgruppen im Vergleich zum durchschnittlichen Wert bei Normalpersonen in Bezug auf die Gesamtzahl siderinbeladener Zellen/mm²

Normalwert: 2,2 siderinbeladene Zellen/mm² = 100 %

Krankheitsgruppe	Zahl siderinbeladener Zellen/mm ²	Prozent des Normalwertes
Eisenmangel	0	
Thrombopenien und -cythopathien	0	0 - 10 %
Polycythämie	0,3	
reifzellige granulocytäre Myelose	0,7	
reifzellige lymphatische Leukose	0,9	
Osteomalazie	1,0	
megakaryozytäre Myelose	1,1	
Morbus Felty	1,2	10 - 90 %
Osteomyelosklerose	1,2	
granulomatöse Reaktionen	1,3	
markfremde Tumoren	1,5	
M.Recklinghausen	1,6	
lymphoidzellige Retikulosen	1,7	
Erythematodes visceralis	1,9	
hepatogene Myelopathie	2,1	90 - 110 %
Osteoporose	3,0	
unreifzellige Myelose	3,0	
Verdacht auf Eryth.visceralis	3,1	
granulomatös maligne Retikulose	3,1	110 - 150 %
undifferenzierte Leukose	3,2	
Morbus Paget	3,3	

Tabelle 22 - Fortsetzung

Krankheitsgruppe	siderinbeladene Zellen/mm ²	Prozent des Normalwertes
rheumatoide Arthritis	3,5	
totale Markinsuffizienz	3,6	
Polyglobulie	3,9	
myeloische Reaktion bei Infekt	4,0	
Tumor-Myelopathie	4,1	über 150 %
renale Osteodystrophie	4,2	
partielle Markinsuffizienz	4,2	
Morbus Waldenstrom	4,4	
plasmazelluläre Retikulose	4,7	
nephrogene Myelopathie	4,8	
hämolytische Anämie	5,2	
Periarteriitis u.a.Arteriitiden	5,2	

Tabelle 23 - Wilcoxon-Test in Bezug auf die Gesamtzahl siderin-speichernder Zellen pro Flächeneinheit (Merkmal 001)

Zeichenerklärung:

- = kein signifikanter Unterschied
 0,5 - 1,0 - 2,5 - 5 % = Irrtumswahrscheinlichkeit alpha, mit der ein signifikanter Unterschied angenommen werden kann

In Beziehung gesetzt werden die einzelnen Krankheitsgruppen 01 - 40 (siehe Tabelle 1)

x) = z u geringe Fallzahl zur Berechnung

	02	03	04	05	06	07	08	09
01	0,5	0,5	0,5	0,5	5,0	-	0,5	0,5
02		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	2,5	0,5
03			0,5	-	-	-	0,5	-
04				0,5	0,5	0,5	-	0,5
05					0,5	2,5	0,5	2,5
06						-	0,5	-
07							0,5	-

	10	11	12	13	14	15	16	17
01	-	2,5	-	-	-	5,0	-	-
02	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0	2,5
03	2,5	-	-	-	5,0	2,5	-	-
04	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0	5,0
05	1,0	-	2,5	-	0,5	0,5	-	1,0
06	1,0	-	-	-	-	0,5	1,0	5,0

	18	19	20	21	22	23	24	25
01	-	x)	-	5,0	-	-	0,5	-
02	0,5		2,5	0,5	0,5	0,5	1,0	2,5
03	-		-	0,5	-	-	0,5	2,5
04	0,5		2,5	0,5	0,5	0,5	1,0	5,0
05	-		-	1,0	5,0	-	0,5	0,5
06	1,0		2,5	0,5	0,5	0,5	1,0	-

Tabelle 23 - Fortsetzung

	26	27	28	29	30	31	32
01	0,5	-	-	0,5	2,5	-	0,5
02	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	0,5
03	0,5	-	2,5	5,0	-	0,5	0,5
04	0,5	0,5	1,0	0,5	0,5	1,0	0,5
05	0,5	5,0	1,0	5,0	-	0,5	0,5
06	2,5	-	2,5	-	-	-	-

	33	34	35	36	37	38	39	40
01	-	2,5	-	-	-	-	2,5	-
02	0,5	0,5	5,0	1,0	0,5	1,0	-	-
03	-	-	-	-	-	-	-	-
04	0,5	0,5	5,0	2,5	1,0	1,0	-	-
05	0,5	1,0	0,5	0,5	1,0	0,5	-	-

	12	14	15	24	25	26	27	30	31	32	33	34	35
14	-												
15	-	-											
24	0,5	0,5	5										
25	5,0	-	-	2,5									
26	0,5	0,5	-	-	-								
27	-	-	-	0,5	5	-							
30	-	-	0,5	0,5	5	5,0	0,5						
31	5,0	-	-	-	-	5,0	0,5	-					
32	0,5	1,0	-	-	-	-	-	-	2,5				
33	-	0,5	-	0,5	-	-	-	-	0,5	-			
34	0,5	0,5	-	-	-	-	0,5	-	-	-	0,5		
35	1,0	5,0	-	-	-	-	-	5	-	-	-		

Tabelle 24 - Durchschnittliche Zahl von siderinbeladenen Zellen (getrennt nach den verschiedenen Zelltypen und der Form der Siderineinlagerung) bei den einzelnen Krankheitsgruppen

003 = mit Siderin in amorpher Form beladene Retikulumzellen

004 = mit Siderin in körniger Form beladene Retikulumzellen

006 = mit Siderin in amorpher Form beladene Histiozyten

007 = mit Siderin in körniger Form beladene Histiozyten

Krankheitsgruppe	003 (Zellen/mm ²)	004 ₂	006	007
<u>Störungen der Erythropoese</u>				
02 Eisenmangel	-	-	-	-
03 Polyglobulie	1,9	1,3	0,4	0,3
04 Polycythämie	0,2	-	0,1	-
05 hämolytische Anämie	3,0	0,5	1,3	0,4
<u>Störungen der Granulocyto- und Thrombopoese</u>				
06 partielle myeloische Insuff.	1,2	1,8	0,5	0,7
07 totale myeloische Insuff.	1,1	1,4	0,3	0,8
08 Thrombopenie	-	-	-	-
09 myeloische Reaktion b. Infekt	2,2	0,8	0,7	0,3
<u>Mesenchymreaktionen</u>				
10 hepatogene Markschäden	1,1	0,5	0,3	0,2
11 nephrogene Markschäden	1,2	2,0	0,5	0,5
12 Tumormyelopathie	1,6	1,4	0,6	0,5
13 rheumatisches Fieber	2,1	1,3	0,5	0,1
14 rheumatoide Arthritis	1,2	1,3	0,5	0,5
15 Lupus erythematodes visc.	1,2	0,3	0,2	0,2
16 V.a. Lupus eryth. visc.	1,8	0,6	0,4	0,3
17 Felty-Syndrom	0,9	0,1	0,2	-
18 Periarteritis	1,6	2,2	0,6	0,8
21 granulomatöse Reaktionen	0,6	0,4	0,2	0,1
<u>Hämoblastosen</u>				
22 undifferenzierte Leukosen	0,9	1,7	0,2	0,4
23 unreifzellige Myelosen	1,3	0,8	0,5	0,4
24 reifzellige gran. Myelosen	0,6	-	0,1	-
25 reifzellige lymph. Myelosen	0,6	0,1	0,2	-
26 megakaryozytäre Myelosen	0,3	0,1	0,1	0,2

Tabelle 24 - Fortsetzung

Krankheitsgruppe	003 (Zellen/mm ²)	004	006	007
<u>Retikulosen</u>				
27 maligne Granulomatosen	1,1	1,2	0,4	0,4
28 lymphoidzell.Retikulosen	0,7	0,6	0,2	0,2
29 plasmazelluläre Retikulosen	1,9	1,6	0,6	0,6
30 Morbus Waldenström	1,8	1,4	0,8	0,4
31 undifferenzierte Retikulosen	0,9	0,4	0,2	0,1
<u>Osteomyelosklerosen und Myelo-</u> <u>fibrosen</u> -----	0,6	0,3	0,2	0,1
<u>Osteopathien</u>				
33 Osteoporose	1,4	0,8	0,5	0,3
34 Osteomalazie	0,6	0,1	0,2	0,1
35 Morbus Recklinghausen	0,6	0,4	0,3	0,2
36 renale Osteodystrophie	1,7	1,5	0,4	0,6
37 Morbus Paget	0,7	1,7	0,2	0,7
38 endokrine Osteopathien	1,1	0,6	0,3	0,1
39 andere Osteopathien	0,5	0,4	0,1	0,1
Markfremde Tumoren	06	0,7	0,1	0,1

Tabelle 25 - Wilcoxon-Test zur Feststellung eines eventuellen signifikanten Unterschiedes zwischen den Normalfällen und den nachstehend angeführten Krankheitsgruppen in Bezug auf die Merkmale:

- 003 = mit Siderin in amorpher Form beladene Retikulumzellen
 004 = mit Siderin in körniger Form beladene Retikulumzellen
 006 = mit Siderin in amorpher Form beladene Histiozyten
 007 = mit Siderin in körniger Form beladene Histiozyten

Zeichenerklärung:

- = kein signifikanter Unterschied
 0,5 - 1 - 2,5 - 5% = Irrtumswahrscheinlichkeit alpha, mit der ein signifikanter Unterschied angenommen werden kann

Krankheitsgruppe	003 (%)	004	006	007
<u>Störungen der Erythropoese</u>				
02 Eisenmangel	0,5	0,5	0,5	0,5
03 Polyglobulie	-	-	-	2,5
04 Polycythämie	0,5	0,5	0,5	0,5
05 hämolytische Anämie	0,5	-	0,5	5,0
<u>Störungen der Granulocyto- und Thrombopoese</u>				
06 partielle myeloische Insuff.	-	-	-	-
07 totale myeloische Insuff.	5,0	2,5	-	-
08 Thrombopenie	0,5	5,0	0,5	0,5
09 myeloische Reaktion b. Infekt	0,5	-	5,0	-
<u>Mesenchymreaktionen</u>				
10 hepatogene Markschäden	-	-	-	-
11 nephrogene Markschäden	-	0,5	-	0,5
12 Tumormyelopathie	-	5,0	-	5,0
13 rheumatisches Fieber	-	-	-	2,5
14 rheumatoide Arthritis	-	-	-	-
15 Lupus erythematodes visceralis	-	-	-	-
16 V.a. Lupus eryth. visc.	-	-	-	-
17 Felty-Syndrom	-	5,0	-	-
18 Periarteriitis nodosa	-	2,5	-	-
21 granulomatöse Reaktionen	5,0	-	0,5	-

Tabelle 25 - Fortsetzung

Krankheitsgruppe	003 (Prozent)	004	006	007
<u>Hämoblastosen</u>				
22 undifferenzierte Leukosen	5,0	-	-	-
23 unreifzellige Myelosen	-	-	-	-
24 reifzellige gran.Myelosen	0,5	-	0,5	1,0
25 reifzellige lymphatische Leukosen	-	-	-	-
26 megakaryozytäre Myelosen	0,5	5,0	0,5	0,5
<u>Retikulosen</u>				
27 maligne Granulomatosen	-	-	-	-
28 lymphoidzellige Retikulosen	5,0	-	-	-
29 plasmazelluläre Retikulosen	-	2,5	-	5,0
30 Morbus Waldenström	-	2,5	-	5,0
31 undifferenzierte Retikulosen	5,0	-	-	-
<u>Osteomyelosklerosen und Myelofibrosen</u>	0,5	5,0	0,5	-
<u>Osteopathien</u>				
33 Osteoporose	-	-	-	-
34 Osteomalazie	1,0	-	-	-
35 Morbus Recklinghausen	0,5	-	5,0	-
36 renale Osteodystrophie	-	-	-	5,0
37 Morbus Paget	-	-	-	-
38 Hyperthyreose	-	-	-	-
<u>Markfremde Tumoren</u>	2,5	-	-	-

Tabelle 26 - Zusammenstellung von durchschnittlichen Markmala-
stärken pro 10 Fälle der nicht eindeutig Zellen zu-
zuordnenden Siderineinlagerungen in Bezug auf die
Merkmale:

- 011 = Siderineinlagerung in Sinus und Sinusendothelien insges.
012 = wie 011 - nur in amorpher Form
013 = wie 011 - nur in körniger Form
014 = Siderineinlagerung im Gewebe insgesamt
015 = wie 014 - nur in amorpher Form
016 = wie 014 - nur in körniger Form

Krankheitsgruppe	011	012	013	014	015	016
	(durchschnittl. Merkmalsstärke/10 Pat.)					
01 Normalfälle	14	12	2	13	10	3
<u>Störungen der Erythropoese</u>						
02 Eisenmangel	0	0	0	0	0	0
03 Polyglobulie	21	15	6	17	12	5
04 Polycythämie	3	0	3	2	0	2
05 hämolytische Anämie	22	19	3	22	19	3
<u>Störungen der Granulocyto- und Thrombopoese</u>						
06 partielle myel. Insuff.	18	11	7	20	12	8
07 totale myel. Insuff.	11	6	5	25	9	16
08 Thrombopenie	0	0	0	0	0	0
09 myeloische Reaktion b. Infekt	17	13	4	19	14	5
<u>Mesenchymreaktionen</u>						
10 hepatogene Markschäden	9	6	3	11	9	2
11 nephrogene Markschäden	23	10	13	24	11	13
12 Tumormyelopathie	18	11	7	20	12	8
13 rheumatisches Fieber	12	8	4	16	12	4
14 rheumatoide Arthritis	12	9	3	17	13	4
15 Lupus eryth. visc.	11	9	2	14	13	1
16 V.a. Lupus eryth. visc.	14	11	3	15	13	2
17 Felty-Syndrom	7	6	1	9	8	1
18 Periarteriitis	22	16	6	21	14	7
21 reaktive Granulomatosen	15	12	3	9	6	3

Tabelle 26 - Fortsetzung

Krankheitsgruppe	011	012	013	014	015	016
<u>Hämoblastosen</u>						
22 undifferenzierte Leukosen	19	12	7	15	8	7
23 unreifzellige Myelosen	16	12	4	16	10	6
24 reifzellige gran. Myelosen	3	3	0	5	5	0
25 reifzellige lymph. Leukosen	5	5	0	5	5	0
26 megakaryozytäre Myelosen	6	4	2	8	5	3
<u>Retikulosen</u>						
27 maligne Granulomatosen	10	6	4	16	9	7
28 lymphoidzellige Retikulosen	7	5	2	12	8	4
29 plasmazelluläre Retikulosen	20	13	7	26	18	8
30 M. Waldenstrom	18	10	8	19	13	6
31 undifferenzierte Retikulosen	5	5	0	10	8	2
<u>Osteomyelosklerosen und Myelofibrosen</u>						
	6	3	3	6	5	1
<u>Osteopathien</u>						
33 Osteoporose	10	7	3	10	8	2
34 Osteomalazie	6	5	1	8	7	1
35 M. Recklinghausen	6	4	2	16	9	7
36 renale Osteodystrophie	19	9	10	18	9	9
37 M. Paget	5	5	0	9	7	2
38 endokrine Osteopathien	10	8	2	9	7	2
<u>Markfremde Tumoren</u>	8	6	2	12	6	6

Tabelle 27 - Prozentualer Merkmalsanteil pro Krankheitsgruppe
(Beurteilungsgrad 0 - IV)

1. nicht eindeutig Zellen zuzuordnende Siderineinlagerung im
Gewebe (die linke Spalte bezieht sich jeweils auf die amor-
phe, die rechte auf die körnige Siderineinlagerung)

Grad	Krankheitsgruppe (Prozent)					
	01		02		03	
0	19,6	84,8	100	100	16,6	67,8
I	54,3	10,9			38,8	16,6
II	21,7	4,3			28,0	16,6
III	2,2	-			16,6	-
IV	2,2	-			-	-
	04		05		06	
0	95,0	100	-	60,0	17,7	58,7
I	5,0	-	30,0	40,0	58,7	11,8
II	-	-	60,0	-	11,8	23,6
III	-	-	10,0	-	11,8	5,9
IV	-	-	-	-	-	-
	07		08		09	
0	46,2	48,2	90,0	90,0	21,8	61,1
I	23,1	15,4	10,0	10,0	36,9	30,2
II	23,1	15,4	-	-	34,8	8,7
III	7,6	15,4	-	-	6,5	-
IV	-	7,6	-	-	-	-
	10		11		12	
0	47,4	89,4	26,5	36,4	10,6	42,4
I	26,3	-	36,4	42,4	62,9	36,4
II	21,1	10,6	31,8	10,6	26,5	21,2
III	5,2	-	5,3	5,3	-	-
IV	-	-	-	5,4	-	-

Tabelle 27 (Fortsetzung)

Grad	Krankheitsgruppe					
	13		14		15	
O	26,5	71,4	15,3	58,8	18,1	81,0
I	52,9	14,3	50,1	23,4	45,7	19,0
II	20,6	14,3	30,7	3,9	36,2	-
III	-	-	3,9	3,9	-	-
IV	-	-	-	-	-	-
160%						
	16		17		18	
O	29,2	88,1	28,6	100	20,0	60,0
I	29,2	14,1	57,1		50,0	20,0
II	34,3	7,8	14,3		30,0	10,0
III	7,3	-	-		-	10,0
IV	-	-	-		-	-
	21		22		23	
O	45,3	81,4	38,8	72,8	45,5	54,0
I	45,3	9,3	40,8	6,8	45,5	28,0
II	9,3	9,3	5,8	13,6	-	18,0
III	-	-	7,8	6,8	9,0	-
IV	-	-	6,8	-	-	-
	24		25		26	
O	63,8	100	42,7	92,7	49,0	83,2
I	18,1		42,7	7,3	46,8	8,4
II	18,1		7,3	-	4,2	4,2
III	-		7,3	-	-	4,2
IV	-		-	-	-	-
	27		28		29	
O	27,4	54,5	40,1	79,9	25,0	66,5
I	54,5	17,1	39,9	14,4	33,7	16,8
II	18,1	19,1	13,3	6,7	24,5	11,1
III	-	9,3	6,7	-	16,8	5,6
IV	-	-	-	-	-	-

Tabelle 27 - (Fortsetzung)

Grad	Krankheitsgruppe					
	30		31		32	
O	26,6	52,9	45,0	81,2	54,1	91,6
I	33,8	33,8	36,3	18,8	37,5	8,4
II	26,6	2,0	6,2	-	8,4	-
III	13,3	13,3	12,5	-	-	-
IV	-	-	-	-	-	-
	33		34		35	
O	29,7	73,0	50,0	87,5	60,0	70,0
I	35,2	16,2	37,5	12,5	30,0	-
II	29,7	8,1	12,5	-	10,0	20,0
III	5,4	2,1	-	-	-	10,0
IV	-	-	-	-	-	-
	37		38		40	
O	37,5	87,6	35,7	85,2	50,0	70,0
I	62,5	-	42,9	7,2	35,0	10,0
II	-	12,4	14,4	7,2	15,0	5,0
III	-	-	-	-	-	15,0
IV	-	-	-	-	-	-

Tabelle 27 --(Fortsetzung)

2. Nicht eindeutig Zellen zuzuordnende Siderineinlagerungen in Sinus und Sinusendothelien (die linksstehende Spalte bedeutet amorphes Siderin, die rechte körniges)

Grad	Krankheitsgruppe					
	01		02		03	
O	23,9	84,8	100	100	16,8	61,1
I	45,7	10,9			38,8	27,7
II	26,1	4,3			33,5	5,6
III	4,3	-			11,1	5,6
IV	-	-			-	-
	04		05		06	
O	95,0	100	-	-	23,5	51,2
I	5,0		30,0	50,0	47,1	23,5
II	-		60,0	30,0	17,7	11,8
III	-		10,0	20,0	5,9	5,9
IV	-		-	-	-	-
	07		08		09	
O	38,4	46,2	90,0	90,0	30,4	63,6
I	46,2	46,2	10,0	10,0	37,9	26,9
II	15,4	7,4	-	-	24,1	7,6
III	-	-	-	-	3,9	1,9
IV	-	-	-	-	3,7	-
	10		11		12	
O	42,1	58,0	31,1	53,0	10,6	52,3
I	42,1	10,5	42,4	26,5	62,9	21,2
II	15,8	21,0	21,2	15,9	21,2	15,9
III	-	10,5	5,3	5,3	-	5,3
IV	-	-	-	5,3	5,3	5,3
	13		14		15	
O	28,6	64,6	30,7	76,5	36,2	81,9
I	64,6	28,6	50,1	11,6	36,2	18,1
II	6,8	6,8	19,2	11,6	27,6	-
III	-	-	-	-	-	-
IV	-	-	-	-	-	-

Tabelle 27 - Fortsetzung

Grad	Krankheitsgruppe (%)					
	16		17		18	
0	59,3	85,4	28,6	100	20,0	60,0
I	16,7	14,6	57,1		50,0	10,0
II	16,7	-	14,3		20,0	30,0
III	7,3	-	-		10,0	-
IV	-	-	-		-	-
	21		22		23	
0	35,9	81,4	57,8	80,6	45,5	72,8
I	27,9	9,3	28,0	13,6	45,5	18,1
II	27,9	9,3	-	-	-	9,1
III	9,3	-	6,8	6,8	-	-
IV	-	-	6,8	-	9,0	-
	24		25		26	
0	72,8	100	58,7	100	66,7	91,6
I	27,2		16,7		25,0	4,2
II	-		14,6		8,3	4,2
III	-		-		-	-
IV	-		-		-	-
	27		28		29	
0	54,5	54,5	79,9	86,6	22,2	55,5
I	27,3	36,2	20,1	6,7	44,5	24,5
II	18,1	9,3	-	6,7	22,2	25,0
III	-	-	-	-	11,1	-
IV	-	-	-	-	-	-
	30		31		32	
0	26,6	53,2	72,5	100	83,3	79,1
I	40,1	26,6	25,0		12,5	16,7
II	26,6	13,3	12,5		4,2	-
III	6,7	7,9	-		-	4,2
IV	-	-	-		-	-

Tabelle 27 - Fortsetzung

Grad	Krankheitsgruppe					
	33		34		35	
O	29,7	75,7	62,5	81,2	70,0	80,0
I	43,2	10,8	25,0	12,5	20,0	20,0
II	19,0	8,1	12,5	6,3	10,0	-
III	5,4	5,4	-	-	-	-
IV	2,7	-	-	-	-	-
37			38		40	
O	37,5	100	35,7	82,0	65,0	80,0
I	50,0		42,9	14,4	30,0	10,0
II	12,5		17,8	3,6	5,0	10,0
III	-		3,6	-	-	-
IV	-		-	-	-	-

Tabelle 28 - Laborbefunde bei den untersuchten Fällen von Polyglobulie

	Fallzahl	Erythrozyten (Mill.)	Hämoglobin (g%)	Hämatokrit (%)
Gruppe I	3	6,2	21,4	65
Gruppe II	15	5,3	17,3	55

Tabelle 29 - Nähere Angaben zu den 35 untersuchten Fällen von Polycythaemia vera

Geschlecht	Behandlung	Krankheitsdauer	Fälle Nr.
m	einmal	weniger als 6 J.	8
m	einmal	mehr als 6 J.	2
w	einmal	weniger als 6 J.	14
w	einmal	mehr als 6 J.	2
m	wiederholt	weniger als 6 J.	4
w	wiederholt	weniger als 6 J.	4
w	wiederholt	mehr als 6 J.	1

Tabelle 30 - Nähere Angaben zu den untersuchten hämolytischen Anämien

	Fälle			Durchschnittsalter (Jahre)
	m	w	insg.	
kongenital	2	-	2	40
erworben (immunologisch bedingt)	5	3	8	50

Tabelle 31 - Klinische Angaben zu den Krankheitsgruppen
"partielle" und "totale" myeloische Insuffizienz

	Durchschnittswerte:			
	Serum-Fe (%)	Erythrozyten (Mill.)	Hb (g%)	Bluttransfu- sionen/Pat. (Liter)
partielle Markins. (n = 14)	188,8	3,3	10,3	2,1
totale Markins. (n = 13)	232,0	2,7	9,0	0,9

Tabelle 32 - Parenchymmenge bei den Hämoblastosen

Grad	% - Zahl der gesamten Fallzahl					
	Gruppe	22	23	24	25	26
-4		40	36,4	8,3	7,6	10,5
-3		20	26,2	41,7	38,5	26,5
-2		10	18,2	25,0	30,9	41,8
-1		20	9,1	-	15,4	5,3
normal		10	9,1	25,0	7,6	-
+1						-
+2						15,9
+3						
+4						
			-----	-----	-----	-----
			100	100	100	100 %

Erläuterung der Gruppenzahlen:

22 = undifferenzierte Leukosen

23 = unreifzellige Myelosen

24 = reifzellige granulocytäre Myelosen

25 = reifzellige lymphatische Leukosen

26 = megakaryozytäre Myelosen

Tabelle 33 - Durchschnittliche Zahl siderinbeladener Zellen/mm²
in 5 Gruppen mit verschiedenem Serumeisenspiegel

Serumeisen y %	Serumeisen durchschnittl.	Anzahl der Fälle	siderinbeladene Zellen/mm ²
0 - 30	19,9	30	2,4
30 - 80	54,1	81	2,6
80 - 120	105,3	55	3,0
120-200	152,5	69	2,9
über 200	260,5	36	5,2
	insg.	271	

Tabelle 34 - berücksichtigte Fälle mit einem Serum-Eisenspiegel
über 200 $\gamma\%$

Diagnose	Fallzahl	durchschnittliche Zahl siderinbelade- ner Zellen/mm ²
<u>Störungen der Erythropoese</u>		
Hämolyse immunologisch	1	6,7
<u>Störungen der Granulocytopoese</u>		
myeloische Insuffizienz partiell	4	10,2
myeloische Insuff. total	8	5,8
myeloische Reaktion bei Infekt	5	8,2
<u>Mesenchymreaktionen</u>		
hepatogene Myelopathie	1	-
rheumatoide Arthritis	1	1,7
Erythematodes visceralis	1	0,5
<u>Hämoblastosen</u>		
unreifezellige Myelosen	3	4,5
<u>Retikulosen</u>		
lymphoidzellige Retikulosen	1	0,3
Megakaryozytenretikulosen	2	0,3
plasmazelluläre Retikulosen	1	14,3
Morbus Waldenström	1	8,9
undifferenzierte Retikulosen	1	-
<u>Osteomyelosklerosen und -fibrosen</u>		
idiopathische Osteomyelosklerose	1	0,1
idiopathische Myelofibrosen	2	1,1
<u>Osteopathien</u>		
Osteoporose	1	3,2
renale Osteodystrophie	1	8,9
<u>Markfremde Tumoren</u>	<u>1</u>	20,2
insgesamt		36

Tabelle 35 - Zusammenstellung der im Untersuchungsgut enthaltenen Fälle mit einem Serumeisenspiegel unter 30 y% (30 Fälle)

<u>Diagnose</u>	<u>Fallzahl</u>	<u>siderinbeladene Zellen/ mm² durchschnittlich</u>
<u>Störungen der Erythropoese</u>		
Eisenmangel	4	-
<u>Störungen der Granulocytopoese</u>		
myeloische Reaktion bei Infekt	3	1,7
<u>Mesenchymreaktionen</u>		
hepatogene Myelopathie	2	-
nephrogene Myelopathie	2	-
Tumor-Myelopathie	3	-
rheumatisches Fieber	2	1,0
rheumatoide Arthritis	4	4,2
Felty-Syndrom	1	-
Periarteriitis nodosa	2	4,3
granulomatöse Reaktionen	2	1,2
<u>Retikulosen</u>		
granulomatös maligne Retikulosen	1	5,9
plasmazelluläre Retikulosen	2	2,4
<u>Osteopathien</u>		
Osteomalazie	1	1,0
Osteoporose	1	-
<u>Markfremde Tumoren</u>	2	4,3

Tabelle 36 - Durchschnittliche Zahl siderinbeladener Zellen/mm² bei 5 Gruppen, die aufgrund des Merkmals "eisenegative Pigmentkörnchen in Sinusendothelien" in seinen verschiedenen Ausprägungen gebildet wurden.

eisenegative Pigmentkörnchen in Sinusendothelien (Grad 0 - IV)	Fallzahl	siderinbeladene Zellen/mm ²	Serum-Fe durchschn.
0	215	2,9	130
I	114	4,9	117
II	141	2,5	88
III	111	1,8	97
IV	12	0,5	79

Zusatz zu Tabelle 36:

Es werden lediglich die Fälle berücksichtigt, die siderinbeladene Knochenmarkszellen aufweisen.

eisenegative Pigmentkörnchen in SE: <u>Grad 0</u>	Fälle mit Siderin im Knochenmark	siderinbeladene Zellen/mm ² durchschnittl.
0	158	5,1

Tabelle 37 - Fälle mit nicht vorhandener oder minimaler Siderineinlagerung, die das Merkmal: Pigmentgranula in Sinsuendothelien = 0 aufweisen. (57 Fälle)

Krankheit	Fallzahl
<u>Störungen der Granulocyto- und Thrombopoese</u>	
Thrombopenien und -pathien	5
myeloische Reaktion bei Infekt	2
<u>Mesenchymreaktionen</u>	
hepatogene Markschädigung	3
nephrogene Markschädigung	1
rheumatisches Fieber	2
Erythematodes visceralis	1
<u>Hämoblastosen</u>	
undifferenzierte Leukosen	1
reifzellig-granulocytäre Myelosen	4
Megakaryozytenmyelose	3
<u>Retikulosen</u>	
lymphoidzellige Retikulosen	2
plasmazelluläre Retikulosen	5
Morbus Waldenström	2
undifferenzierte Retikulosen	6
<u>Osteomyelosklerosen und Myelofibrosen</u>	
idiopathische Osteomyelosklerose	5
sekundäre Osteomyelosklerose	1
idiopathische Myelofibrosen	2
<u>Osteopathien</u>	
Osteoporose	1
renale Osteodystrophie	2
Morbus Paget	2
<u>Markfremde Tumoren</u>	3

Tabelle 38 - Beziehung zwischen der Erythropoese und der Siderinspeicherung im Knochenmark

erythropoetische Parenchymmenge (Grad)	%Anteil der Gruppe 1	% Anteil der Gruppe 2	größte zugelassene Zufallsdifferenz
- IV	10,7	4,8	10,8
- III	16,1	9,5	13,0
+ II (=Vermin- derung)	16,9	23,0	15,4
- I	11,6	18,2	13,6
normal	14,3	10,3	13,4
+ I	10,7	12,7	13,5
+ II (=Verneh- rung)	18,9	18,2	15,8
+ III	0,9	2,4	7,8
+ IV	-	0,8	7,6
	100 %	100 %	

Tabelle 39 - Durchschnittliche periphere Erythrozytenzahl bei Fällen mit fehlender und mit starker Siderinspeicherung im Knochenmark

	Fallzahl	Erythrozyten durchschn. (Mill.)
Gruppe 1 (ohne Siderineinlagerung)	112	4,03
Gruppe 2 (starke Siderineinlagerung)	126	3,73

F. DISKUSSION

Während Beobachtungen über die Menge des histochemisch nachweisbaren Eisens im Knochenmark im Normalzustand in Beziehung zu Geschlecht und Alter vorliegen, sind Angaben über das Siderinvorkommen im Krankheitsfall lückenhaft. Anerkannt sind lediglich die Sideropenie bei Polycythämie und die Bedeutung der Sideropenie für die Einschätzung eines effektiven Eisenmangels. Wenig ist bekannt über die Form der Eisenablagerung und ihre Verteilung auf die verschiedenen Zellen und Gewebe, nichts über die Bedeutung einer von der Norm abweichenden Eisenverteilung. Aussagen vor allem zu den zuletzt genannten Fragen werden erst durch die hier eingeführte Semidünnschnitt-Technik an unentkalktem Material möglich. Dasselbe gilt für den hier erstmals unternommenen Versuch der mengenmäßigen Erfassung des Eisens, der die Einhaltung gleichmäßiger Präparationsbedingungen und Schnittdicken voraussetzt. Unter diesen Voraussetzungen dürfen die folgenden Ergebnisse hervorgehoben werden: Normalerweise ist der histochemische Eisennachweis im Knochenmark positiv. Die Menge des Eisens unterliegt größeren Schwankungen als seine Verteilung. Eisen ist nachweisbar innerhalb von Zellen sowie ohne sichere Lagebeziehung zu den Zellen. Trotz geringer Schnittdicke läßt sich nicht sagen, ob Siderin regelmäßig auch außerhalb von Zellen in histochemisch nachweisbaren Mengen vorkommen kann. Um eine Aussage zu Verteilungsänderungen zu erlangen, mußten dennoch die häufigeren Verteilungsformen unterschieden werden. Es wird demnach zwischen Siderinvorkommen in Retikulumzellen, in Histiozyten, "im Gewebe" sowie in "Sinus und Sinusendothelien" unterschieden. Im "Gewebe" bedeutet, daß keine mikroskopische Zuordnung möglich ist. "In Sinus und Sinusendothelien" bedeutet, daß das Siderin nicht sicher in die Sinusendothelien oder in den Sinusinhalt lokalisiert werden kann. Als pathologische Eisenlokalisationen finden sich in Einzelfällen außerdem Plasmazellen, Arterienintima, Endothelien arterieller Kapillaren, Osteoid und Osteozyten-Lakunen.

Einfach ist vergleichsweise die Unterscheidung zwischen körnigem und amorphem Siderinvorkommen. Die Möglichkeit, daß Siderin in amorpher Form zumindest teilweise ein präparatorisches Kunstprodukt darstellt, kann nicht ausgeschlossen werden. Daß die Unterscheidung dennoch wertvoll sein kann, soll aus dem Folgenden hervorgehen. Zunächst läßt sich feststellen, daß das körnige Eisenvorkommen im allgemeinen eine Form der vermehrten Einlagerung des Metalls bedeutet.

Normalfälle

Insgesamt wurde bei den 46 Normalpersonen eine geringe bis mäßige Siderineinlagerung mit erheblicher Schwankungsbreite im Einzelfall bei offenbar normalen Knochenmarksstrukturen festgestellt. Über diesen Befund besteht in der Literatur weitgehend Einigkeit, ebenso darüber, daß es sich um eine physiologische Erscheinung handelt. Das überwiegend amorphe Eisenvorkommen jüngerer Normalpersonen im Vergleich zum vermehrten, körnigen Eisenvorrat der älteren Gruppen scheint darauf hinzudeuten, daß die geformte Ablagerung einem längeren Verweilen des Eisens im Gewebe bei verlangsamten Stoffwechsel entspricht.

Dieser Befund bestätigt und erweitert die bisherige Kenntnis. Er wird dadurch erhärtet, daß sich analoge Verhältnisse auch im gesamten Material nachweisen lassen. Amorphes Material mit positiver Eisenreaktion scheint einen lebhafteren Austausch anzudeuten. Im Gesamtmaterial kann das geringere Siderinvorkommen beim weiblichen Geschlecht bestätigt werden. Daß der Vergleich der Normalpersonen keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied bringt, stimmt überein mit der Annahme, daß der physiologisch höhere Eisenverbrauch der menstruierenden Frau vor allem unter krankhaften Umständen zu manifestester Sideropenie führt. Eine Erklärung für die fehlende Signifikanz könnte allerdings - neben der verhältnismäßig geringen Zahl der untersuchten Fälle - auch in dem durchschnittlich relativ hohem Lebensalter der untersuchten Frauen (49,3 Jahre - 9 von 13 untersuchten Frauen waren über 40 Jahre alt) liegen, nachdem der prälatente Eisenmangel bei Frauen in der Postme-

nopause offenbar wesentlich seltener auftritt als bei jüngeren Frauen (44c). Zum quantitativen Siderinvorkommen in Abhängigkeit vom Alter läßt sich in unserem Material nur mit Vorsicht eine steigende Tendenz konstatieren. Für den recht niedrigen Wert der siderinbeladenen Zellen im Lebensalter zwischen 40 und 60 Jahren könnte aber auch der höhere Anteil von Frauen in dieser Gruppe mitverantwortlich sein (50 % in dieser Gruppe gegenüber nur 12,5 % in der Gruppe der 20 - 40 jährigen).

Eine niedrigere Siderineinlagerung bei Kindern und Jugendlichen entspricht den Befunden von BETKE (9a), MANCHANDA und Mitarbeitern (64), MOURIQUAND und Mitarbeitern (75a), STURGEON (113a) und UNDRITZ (116). Eine vermehrte Siderineinlagerung bei älteren Personen fanden BENZIE (6) und RECHENBERGER und SCHAIRER (89), doch sind altersspezifische Unterschiede der Siderineinlagerung in der Literatur nicht durchwegs belegt. Der von uns beobachtete signifikant höhere Anteil von körnigem, in Histiozyten eingelagertem Siderin in höherem Alter wird durch eine im Alter reduzierte Erythropoese erklärt (18). Eine andere Erklärungsmöglichkeit bestünde in einer altersabhängigen Beeinträchtigung der Fähigkeit, Speichereisen zur Hämoglobinsynthese zu verwenden, wobei es zum Ansteigen von Ablagerungen ähnlich dem Lipofuszin kommt (6).

Im übrigen findet sich bei den Normalfällen das Eisen vorwiegend in amorpher Form in Retikulumzellen. Auch das diffus im Gewebe und in Sinus bzw. Sinusendothelien vorhandene Siderin liegt vor allem in amorpher Form vor. Ein Vergleich dieser Befunde mit Literaturangaben ist problematisch, da die hier getroffenen Unterschiede im allgemeinen nicht beachtet wurden. Gewöhnlich wird nur die körnige Siderinablagerung notiert. Eine Auswertung amorpher Ablagerungen unterbleibt; diese werden unter Umständen als "Färbeartefakt" oder als "Spuren" bezeichnet (10a).

Beziehung zwischen Serumeisenspiegel, Erythrozytenzahl im Blut und Siderinablagerungen im Knochenmark

Bemerkenswert ist die wiederum am gesamten Material getroffene Feststellung, daß der Sideringehalt des Markes zwar umgekehrt proportional der Erythrozytenzahl des Blutes ist, daß aber eine umkehrbare Beziehung zwischen Serumeisen und Knochenmarkseisen

fehlt. Dieses Ergebnis entspricht der von WSWINFELD (123) gemachten Beobachtung, daß bei Normalpersonen keine Korrelation zwischen dem Eisenspiegel und der Nicht-Häm-Eisenkonzentration in der Leber oder im Knochenmark besteht (123b). Nur bei erheblich erhöhtem Serumeisen findet sich auch durchschnittlich mehr Siderin im Mark. Diese Verhältnisse können bedeuten, daß die Gewebe des Knochenmarkes primär einen stärkeren Einfluß auf die Eiseneinlagerung oder Mobilisation haben als das zirkulierende Eisenangebot. Das zeigt sich vor allem an der unter Umständen ausgeprägten Siderineinlagerung des Knochenmarkes auch bei deutlicher Hyposiderinämie. Die Betrachtung der Siderinverteilung unter krankhaften Bedingungen wird zeigen, daß der Einfluß der Markgewebe sowohl bei den Zellen der Erythropoese als auch bei den retikulären Zellen liegen kann. Die letztgenannte Annahme gilt vor allem für die Krankheitsgruppen, die eine aktive Leistung des Knochenmarksretikulum (18b) erkennen lassen, wie sie im vorliegenden Untersuchungsgut vor allem in den als "Mesenchymreaktionen" zusammengefaßten Krankheitsbildern vorkommt (über 50% der untersuchten Fälle mit ausgeprägter Hypersiderinämie - 18 von 30 Fällen - sind unter dieser Gruppe einzureihen).

Die statistischen Beziehungen zwischen Siderin und Erythropoese im Mark werden nicht allgemein nachweisbar; dies spricht dafür, daß der Einfluß der beiden Gewebskomponenten : aktiviertes Mesenchym bzw. aktivierte Erythropoese nicht eindeutig abgrenzbar ist. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die als Vergleichsgröße herangezogene quantitative Beurteilung über die Erythropoese nichts über die Ausreifungs- und Ausschwemmungstendenz und somit auch nichts über den Eisenabtransport aus dem Mark aussagen läßt. Das Verhältnis von effektiver Erythropoese zum Eisenangebot besitzt den größeren Einfluß auf das Siderinvorkommen im Mark, was aus den eindeutigen Verhältnissen bei Eisenmangelzuständen, bei Thrombopenie und bei der echten Polyzythämie hervorgeht.

Im gleichen Sinn fällt es nicht schwer, das durchschnittlichmäßig vermehrte Siderinvorkommen bei hämolytischer Anämie als Ausdruck eines Überschusses an Eisen aus ineffektiver bzw. kurzlebiger Erythropoese zu deuten.

Auch die Siderose bei Knochenmarksinsuffizienz kann kaum anders denn als Mißverhältnis zwischen Eisenangebot und -abnahme aufgefaßt werden. Die durchschnittlichen geringere Siderose bei totalem Markschwund bedarf allerdings der Erklärung. Spekulativ ergeben sich zwei Erklärungsmöglichkeiten: Es könnte sich um eine Ernährungsstörung handeln, hervorgerufen durch die zusammen mit dem Markschwund ein tretende Mikrozirkulationsstörung (BURKHARDT (18), DEMELER) - oder aber um eine Schädigung des Markretikulum, die die Fähigkeit zur Siderinaufnahme einbezieht. Der Umstand, daß das Siderin bei Markatrophie vor allem dort vorkommt, wo noch Parenchymreste sind, läßt beide Erklärungen zu.

Bemerkenswerte Befunde bei einzelnen Krankheitszuständen

Eisenmangel: In Übereinstimmung mit den Literaturangaben wurde bei der Eisenmangelanämie aufgrund der entleerten Eisenspeicher keine oder nur ganz schwache diffuse Siderineinlagerung im Mark festgestellt. Bei der vergleichenden Beurteilung ungefärbter und gefärbter Schnitte von Knochenmarksaspiraten von Patienten mit Eisenmangelanämie fanden NIXON und OLSON (79), wie auch HAUSMANN und Mitarbeiter (42a) mit der zuerst genannten Methode in den Präparaten kein Eisen mehr, in denen sie mit dem histochemischen Eisennachweis noch schwache Spuren beobachten konnten. JAMESON und Mitarbeiter (53) haben darauf hingewiesen, daß nach vorausgegangener parenteraler Eisentherapie trotz anscheinend normaler Menge färbbaren Eisens im Knochenmark noch ein chronischer Eisenmangel im Gewebe bestehen kann. Bei den von ihnen untersuchten vier Patientinnen waren die Symptome an Schleimhäuten und dazu das Zeichen der sogenannten "restless legs" noch einer fortgesetzten Eisenbehandlung zugänglich.

Polyglobulie: Auch andere Autoren (26, 79) haben die von uns statistisch nachgewiesene vermehrte Siderineinlagerung, besonders in körniger Form, im Knochenmark gefunden. Der Umstand,

daß das Verhältnis zwischen der Erythorzytenzahl des Blutes und der Siderinmenge dabei bestehen bleibt, spricht gegen das Vorliegen eines grob gestörten regulativen Verhaltens. Die hier erhobenen Befunde allein gestatten keine Erklärung. Es wären dazu zusätzliche Studien der Eisenkinetik erforderlich. Unsere Ergebnisse und der Vergleich mit den Ergebnissen bei echter Polycythämie sprechen dafür, daß die Beziehungen zwischen Erythropoese Steigerung und Eisentransport bei diesen verschiedenen Krankheitsbildern sich unterscheiden. Da der Hämoglobingehalt der Erythrozyten in der Regel in beiden Gruppen normal ist, kann der Unterschied nicht durch einen verschiedenartigen Eiseneinbau erklärt werden. Spekulativ ist vielmehr zu erwägen, daß normalerweise Erythropoese und Bereitstellung von Eisen zum Hämoglobinaufbau regulativ miteinander gekoppelt sind, so daß auch bei dauernd erhöhter erythropoetischer Leistung (Polyglobulie) die Siderinvorräte an der Stelle des Verbrauchs gleichfalls in erhöhter Menge bereitstehen. Daß dies bei der echten Polycythämie nicht der Fall ist, kennzeichnet sie einmal mehr als autonomen zellproliferativen Vorgang.

Polycythämie: Übereinstimmend mit den im Literaturverzeichnis näher bezeichneten Autoren wurde bei der Polycythämie - relativ unabhängig von der Krankheitsdauer und der Therapie - das Fehlen einer Siderineinlagerung intra- und extrazellulär beobachtet. Dies ist laut ELLIS und Mitarbeiter (26) und NIXON und OLSON (79), sowie BURKHARDT und Mitarbeiter (18c) so typisch, daß es sogar als differentialdiagnostisches Kriterium gegenüber der Polyglobulie dienen kann. Für den fehlenden Eisengehalt im Knochenmark bei der Polycythaemia vera wurden verschiedene Hypothesen geäußert:

1. exzessive Eisenverluste über den Verdauungstrakt (28d)
2. relativer Eisenmangel bei stark erhöhter Erythropoese trotz recht guter Eisenabsorption (28d, 48)
3. Folge einer Verdrängung der retikulären Zelltätigkeit in ihrer Transport- und Verdauungsfunktion durch den zellproliferativen Prozeß selbst (BURKHARDT - 18 c).

Eine sehr geringe bis mäßige Siderineinlagerung kann sich offenbar bei folgenden Fällen von Polycythämia vera finden:

1. Fälle mit sehr kurzer Anamnese (siehe eigenes Material Fall Nr. 1163 und 837),
2. durch Begleitkrankheiten (siehe eigenes Material: chronische Glomerulonephritis im Fall Nr. 837; Sigma-Carcinom im Fall Nr. 1124), die zu reaktiv-entzündlichen Vorgängen und zu vermehrter Siderinspeicherung führen können,
3. nach zytostatischer Behandlung (48 - im eigenen Krankengut nicht bestätigt), da wegen der erniedrigten Erythropoese größere Mengen Hämoglobin und Eisen frei werden, so daß kein relativer Eisenmangel mehr besteht,
4. bei klinischem Übergang zur Myelofibrose (eigener Fall Nr. 1124 - Verlaufsbeobachtung bei einem Fall von NIXON und OLSON - 79).

Hämolytische Anämien: In Übereinstimmung mit verschiedenen Autoren (10, 12, 43, 80, 117) ist die Siderineinlagerung im Knochenmark vermehrt. Diese vermehrte Eisenspeicherung könnte bedingt sein durch das vermehrt anfallende Eisen aus der Erythrozytenzerstörung, mit der die Erythropoese nicht Schritt hält. Auffallend ist die prozentual sehr hohe Siderinspeicherung in den Histozyten, eventuell teilweise hervorgerufen durch das freiwerdende Eisen aus einer stark vermehrten Phagozytose von Erythrozyten. Bei der Siderose der hämolytischen Anämie muß auch an eine immunologische Mesenchymaktivierung gedacht werden.

Bemerkenswert ist die vermehrte Siderinspeicherung in den Sinus und Sinusendothelien. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese Lokalisierung durch die in mehreren Fällen und teilweise in großer Zahl durchgeführten Transfusionen zustande kommt. Nach FRESSEN (31) speichern im Tierexperiment die Zellen der Sinusoide schneller und stärker Fremdmaterial als die eigentlichen Retikulumzellen, weil sie leichter zugänglich sind.

Partielle und totale Markinsuffizienz: Laut KEIDELING und SCHMIDT ist die Knochenmarksinsuffizienz durch ein erhöhtes Serumeisen, verlangsamte Serumeisenclearance und verminderte Eisenutilisation für die Erythropoese gekennzeichnet (55c), wobei diese Eisenverwertungsstörung als Ausdruck einer zen-

tral oder lokal bedingten Regulationsstörung des Knochenmarks aufzufassen ist (55c) oder auf eine verminderte Erythropoese zurückzuführen ist, wodurch sich das Speichereisen anstaut.

Es ist ferner zu berücksichtigen, daß diese Fälle oft von chronischen Infekten überlagert sind, die ihrerseits einen Einfluß auf den Eisenstoffwechsel haben. Auch die Transfusionsbehandlung modifiziert die Siderinspeicherung im Knochenmark; gerade diese führt zu einer vermehrten, besonders grobscholligen Siderineinlagerung im Knochenmark (42b, 128), teilweise sogar klumpenförmig, so daß einzelne Zellverbände verdeckt werden (120), wahrscheinlich, da das Eisen aus zerstörten Erythrozyten nicht normal eliminiert werden kann (68). Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Präparaten fanden sich teilweise diese granulären Siderinablagerungen auch im Osteoid.

Eine direkte Abhängigkeit der Menge der Siderinspeicherung von der Zahl der durchgeführten Transfusionen war aber in den einzelnen Fällen nicht feststellbar; das spricht für die Bedeutung der reduzierten Erythropoese selbst. Der prozentual auffällig hohe Anteil an körniger Siderinspeicherung, vor allem bei der totalen Markinsuffizienz, wird von BURKHARDT (18a) durch die in diesen Fällen auf das Knochenmark beschränkte hyperergische Reaktion erklärt.

Thrombozytopenien und -pathien: Die mangelnde Siderinspeicherung bei dieser Diagnosegruppe dürfte durch einen absoluten oder relativen Eisenmangel zu erklären sein. Der erstere kann aufgrund vorausgegangener Blutungen entstanden sein (wie etwa im Fall Nr. 882 - P.Hilde, 45 Jahre, mit vollkommen fehlender Siderineinlagerung oder bei einem von PEXA (80) untersuchten Fall mit Thrombozytopenie und vollkommen fehlender Eisenspeicherung im Knochenmark, die der Autor auf eine Melae-na ein halbes Jahr vor der Untersuchung zurückführt). In Bezug auf einen absoluten Eisenmangel dürfte auch die Tatsache eine Rolle spielen, daß 10 der untersuchten 13 Fälle Frauen (mit einem Durchschnittsalter von 32,2 Jahren) sind.

Für einen relativen Eisenmangel könnte eine sekundäre Erythropoese-steigerung aufgrund des vermehrten Eisenverbrauchs ver-

antwortlich sein.

Myeloische Reaktion bei Infekt: Die Siderinvermehrung bei Infekt entspricht der Erwartung. Daß Eisen dabei in amorpher Form vorliegt, stimmt mit der Vorstellung überein, daß diese Form einen rascheren Austausch anzeigt.

Hepatogene Markschäden: Eine variable Siderineinlagerung in der Leber fand auch CONRAD (21) bei Zirrhotikern; VOGELBERG (120) fand bei einem Drittel von 33 Leberzirrhotikern keine Siderineinlagerung im Knochenmark.

Ein Eisenmangel kann durch Hämolyse, durch Hämorrhagie oder durch abnorme Eisenablagerung in anderen Organen erklärt werden (z.B. Ösophagusblutung (120), Siderose der Leber (120)).

Ob die für Hämochromatose im Fall Nr. 866 beschriebene Siderinverteilung typisch ist, müßte erst an einer größeren Fallzahl überprüft werden.

Nephrogene Markschäden: SCHÄFER und Mitarbeiter (126d) stellten eine sehr starke Hämosiderinvermehrung, besonders in der Milz, bei entzündlichen Nierenerkrankungen, vor allem aber bei Zuständen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wie bei Urämie, fest und führten dies - außer der bei entzündlichen Erkrankungen allgemeinen Hämosiderinvermehrung - auf ein hinzutretendes hämolytisches Geschehen zurück. Auch andere Autoren stellten, wie in der Literaturübersicht angegeben, vermehrtes Siderin im Knochenmark bei Urämie fest.

In einigen Fällen wurde dagegen auch ein Fehlen von Knochenmarkseisen beobachtet (alut ELLIS und Mitarbeitern (26) bei 6 von 28 chronisch Nierenkranken).

Rheumatisches Fieber und rheumatoide Arthritis: Im Schrifttum wird die vermehrte Siderinspeicherung als Zeichen der "Eisenavidität" des retikuloendothelialen Systems im Laufe von Infektionen gewertet (75a). Die öfters auftretende Speicherung von Eisen-Eiweißmengen in Histiozyten könnte auch Ausdruck

einer Sensibilisierung gegen einen Eisen-Eiweiß-Komplex sein.

Vermindertes oder fehlendes Eisen im Knochenmark, wie sie z.B. RICHMOND und Mitarbeiter (90) bei 30 von 61 Patienten mit rheumatoider Arthritis fanden oder ELLIS (26) bei 19 Fällen von 38 beobachteten, könnte demgegenüber auf einen manifesten Eisenmangel oder einen latenten aufgrund von okkulten Blutungen (z.B. unter Cortison-Salicylat-Therapie (26) zurückzuführen sein.

Hämoblastosen: Die in der Literatur beobachtete variable Siderinspeicherung wird durch die Ergebnisse bei der vorliegenden Untersuchungsreihe bestätigt. - Die Menge des eingelagerten Siderins kann im Einzelfall vermehrt sein, vor allem nach Durchführung von Transfusionen.

Als Gründe für eine mangelnde Siderineinlagerung kommen Blutverluste in Frage, wie sie PEXA (80) bei 5 Fällen und BEUTLER (10b) bei einem untersuchten Fall nachwiesen, oder ELLIS (26) für die 38% der 151 infiltrativen Knochenmarkserkrankungen, bei denen das Siderin im Knochenmark fehlte, als okkulte annahm.

DAVIDSON und JENNISON (22) erklärten das Fehlen der Eisenspeicherung im Knochenmark in einem Fall von akuter Leukose mit einer kurz vorausgegangenen Entbindung oder ZIZZA und BLOCK (128) mit einer sekundären Polyglobulie bei interkurrenter Pulmonalinsuffizienz.

Ferner könnte sich die fehlende Siderinspeicherung aus dem raumfordernden Prozeß bei den Hämoblastosen erklären, wobei das Retikulum zurückgedrängt wird (siehe Tabelle 32 über die prozentuale Verteilung der Parenchymmenge bei den Hämoblastosen) oder aber, vor allem bei den megakaryozytären Myelosen, eine erhebliche Tendenz zu fibrosklerotischer Markverödung besteht (80% der Fälle weisen eine von -2 bis -4 zu bezeichnende Parenchymmenge auf; in 71,4% der Fälle von megakaryozytärer Myelose besteht eine mit +2 bis +4 zu bewertende diffuse Fibrose, in 14,3 % zusätzlich eine herdförmige Fibrose).

Retikulose: Fehlendes Siderin im Knochenmark ist bei Krankhei-

ten zu verzeichnen, bei denen das Markretikulum in toto betroffen ist (z.B. diffuse Lymphoretikulose oder Retikulosarkom) und damit die retikuläre Zellttätigkeit verödet.

Die vor allem körnig vermehrte Siderineinlagerung bei den meisten rheumatischen Krankheiten, bei Tumoren, Leber- und Nierenschädigungen läßt keine einheitliche Deutung zu. In den meisten Fällen kommt insuffiziente Erythropoese in Betracht, in Einzelfällen zusammen mit Transfusionstherapie. Interessant ist der im allgemeinen normale Eisenverteilungstyp bei Hämoblastosen zum Unterschied von der vermehrten körnigen Siderose bei malignen Retikulosen. Auch durch die Verminderung des Sideringehaltes unterscheiden sich Myelofibrose und Osteomyelosklerose von dieser Gruppe.

Pigment in Sinusendothelien und Siderinvorkommen

Unter Zugrundelegung der Hypothese, daß die eisennegativen Pigmentkörnchen in den Sinusendothelien ein Abbauprodukt des Apoferritins nach Utilisation des Eisens zur Erythropoese darstellen (25), erklärt sich für die Fälle mit häufigem Vorkommen dieser Pigmentkörnchen die bereits von DOBBELSTEIN (25) gefundene umgekehrt proportionale Beziehung zu der Zahl der siderinbeladenen Zellen insofern, als die letzteren als Eisenspeicher bei hyperproliferativer Erythropoese entleert sind.

Bei normaler Erythropoese sind sowohl die Pigmentkörnchen in den Sinusendothelien als auch die siderinbeladenen Zellen in mäßiger Anzahl vorhanden.

Eine Fortsetzung dieser umgekehrten Proportionalität für die Fälle mit fehlenden Pigmentgranula in Sinusendothelien ist jedoch nicht gegeben; man muß annehmen, daß dies entweder durch die fehlende Fähigkeit zur Speicherung von Pigmentkörnchen in Sinusendothelien bei schweren Knochenmarksschäden, wie sie DOBBELSTEIN (25) nachgewiesen hat, bedingt ist, oder daß durch einen relativen Eisenmangel bzw. markverdrängende Prozesse (23 der 57 Fälle ohne Siderinspeicherung bei fehlenden Pigmentkörnchen gehören zu den Gruppen "Hämoblastosen" und "Retikulosen" die Fähigkeit des Knochenmarks zur Speicherung von Eisen weitgehend gestört ist.)

ZUSAMMENFASSUNG

Die bisherigen Kenntnisse von der Bedeutung des histochemisch nachweisbaren Eisenvorrats im Knochenmark werden erweitert um die Unterscheidung bestimmter Verteilungstypen und Ablagerungsformen. Die amorphe Form entspricht wahrscheinlich dem rascher austauschbaren Vorrat, die körnige Form dagegen der Depotbildung. Diese Form nimmt im Alter zu.

Erstmals werden auch für das normale Siderinvorkommen im Knochenmark statistische Werte der Form und Verteilung gewonnen.

Im Vergleich zu diesen Werten lassen sich teils signifikante, teils charakteristische Abweichungen bei verschiedenen Krankheitsbildern: Eisenmangel, Knochenmarkinsuffizienz, Polyglobulie, Polycythaemia vera, hämolytische Anämie, Infektanämie, mesenchymale Reaktionen, Hämoblastosen, Myelofibrosen und Retikulosen im Siderinmuster feststellen, die auch pathogenetische Einblicke gestatten.

G) LITERATURVERZEICHNIS

1) ASCHOFF L.:

In: Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Berlin, Julius Springer (1925)

2) ASKANAZY M.:

"Das Knochenmark", in: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Pathologie, Hrsg.: Henke F. und O. Lubarsch (I. Band). Berlin, Julius Springer (1927)

3) BAINTON E.F. und C.A. FINCH:

The diagnosis of iron deficiency anemia. Amer. J. Med. 32, 62 (1964)

4a) BEHRENS M. und Th. ASCHER:

Untersuchungen und Isolierung des Hämosiderin in der Pferdemilz. Zschr. Phys. Chemie 220, 97 (1933)

5b) BEHRENS M. und M. TAUBERT:

Über die Beziehungen zwischen Hämosiderin und Ferritin. Hoppe Seylers Zschr. 289, 116 (1952)

5) BEGEMANN H.: (Hrsg.)

Klinische Hämatologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970)

6) BENZIE R.:

The influence of age upon the iron contents of bone marrow. Lancet I, 1074 (1963)

7) BERNHEIM M., C. MOURIQUAND und D. GERMAIN:

Etude du fer médullaire au cours du R.A.A. de l'enfant. Sem. Hop. (Ann. péd.) 34, 1813 (1958)

8) a) BESSIS M. und J. BRETON-GORIUS:

Etude au microscope électronique du fer dans les cellules de la série érythrocytaire normale et pathologique. Rev. Hémat. 12, 43 (1957)

b) BESSIS M:

Etude au microscope électronique du cycle du fer à l'état normal et dans les anémies hypochromes hypersiderémie. International Society of Hematology. Reports, vol. I (VII. Congress, Rome 7-13 Sept. 1959), New York 1960

c) BESSIS M. und J. BRETON-GORIUS:

Iron metabolism in the bone marrow seen by electron mi-

croscopy - a critical review. Blood 19, 635 (1962)

- 9) a) BETKE K.:
Der Eisenhaushalt des Kindes. In: Eisenstoffwechsel.Hrsg.:
Keiderling W. Stuttgart, Georg Thieme (1959)
b) BETKE K.:
Iron deficiency in children. Colloquium Geigy: Iron defi-
ciency. Arosa, Schweiz, 25.-29.3.1969. Academic Press,
(1970) (S. 519)
- 10) a) BEUTLER E., W. DRENNAN und M.BLOCK:
Bone marrow and liver in iron deficiency anemia. A histo-
pathologic study of sections with special reference to
stainable iron content. J. Lab. Clin. Med. 43, 427 (1954)
b) BEUTLER E.:
Clinical evaluation of iron stores. New Engl.J.Med.256,
692 (1957)
c) BEUTLER E., ROBSON J.M. und E.BUTTENWIESER:
A comparison of plasma iron, iron binding capacity, sternal
marrow iron and other methods in the clinical evaluation
of iron stores. Ann. Int. Med. 48, 60 (1958)
- 11) BIELIG J.J. und E. BAYER:
Synthetisches Ferri tin, ein Eisen (III-) Komplex des Apo-
ferritins. Naturwissenschaften 42, 125 (1955)
- 12) BIONDI C.:
Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisen-
haltigem Pigment in den Organen infolge von Hämolyse. Ziegl.
Beiträge zur path. Anat. 18, 174 (1895)
- 13) BLOCK M., L. JACOBSON und W.F. BETHARD:
Bone marrow studies in polycythemia. J.Clin. Invest. 31,
618 (1952)
- 14) BOTHWELL T.H. und C.A. FINCH:
Iron Metabolism. Boston, Little, Brown & co. (1963)
- 15) BRODSKY I., S.B. KAHN und L.W. BRADY:
Polycythemia vera: Differential diagnosis by ferrokinetic
studies and treatment with Busulphan. Brit. J.Haemat. 14,
351 (1968)
- 16) BRÜCHER H.:
Das Blutorgan im Alter. Internist 11, 250 (1970)

- 17) BURCK H.C.:
Histologische Technik. Stuttgart, Georg Thieme (1966)
- 18) a) BURKHARDT R.:
Technische Voraussetzungen und Anwendungsbereich der Histo-
biopsie von Knochenmark und Knochen. Klin. Wschr. 44, 326
(1966)
- b) BURKHARDT R.:
Präparative Voraussetzungen einer klinischen Histologie des
menschlichen Knochenmarks. 1. und 2. Mitteil., Blut 13,
337 (1966)
- c) BURKHARDT R., W.PABST und A.KLEBER:
Knochenmarks-Histologie und Klinik der Polycythämia vera.
Arch. Klin. Med. 216, 64 (1969)
- d) BURKHARDT R.:
In: Iron deficiency. Colloquium Geigy, Arosa Schweiz, 25.-
29. März 1969, Academic Press, London-New York (1970)
- 19) CAMPBELL R.C.:
Statistische Methoden für Biologie und Medizin. Stuttgart,
Georg Thieme (1971)
- 20) CAPELL D.F.:
Late results of intravenous injection of colloid iron.
J. Path. and Bact. 33, 175 (1930)
- 21) CONRAD E.:
In: Iron Deficiency. Colloquium Geigy, Arosa-Schweiz, 25.-
29. März 1969, London-New York, Academic Press (1970)
- 22) DAVIDSON W.M. und R.F. JENNISON:
The relationship between iron and anemia. J.Clin. Path. 5,
281 (1952)
- 23) DE FILIPPI :
zitiert in: Askanazy M.: Handbuch der speziellen pathologi-
schen Anatomie. Knochenmark. Berlin, Julius Springer (1927)
- 24) DIETRICH A.:
Die Reaktionsfähigkeit des Körpers bei septischen Erkrankungen
in ihren pathologisch-anatomischen Äußerungen. Verh. Deutsch.
Ges. Inn. Med. 37, 180 (1925)
- 25) DOBBELSTEIN D.:
Vorkommen und Bedeutung von Pigmentkörnchen in den Sinus-

endothelien des menschlichen Knochenmarks. Medizinische Diss. , München (1966).

- 26) ELLIS L.D., W.N. JENSEN und M.P. WESTERMAN:
Marrow Iron. An evaluation of depleted stores in a series of 1332 needle biopsies. Ann. Int. Med. 61, 44 (1964)
- 27) FARRANT J.L.:
An electron microscopic study of ferritin. Biochim. biophys. Acta 13, 569 (1954)
- 28) FIESCHI A., SACCHETTI C.:
Handbuch der gesamten Hämatologie. München-Berlin-Wien, Urban und Schwarzenberg 1 (1957)
- 29) a) FINCH C.A., GIBSON II J.G., W.C. PEACOCK und R.G. FLUHARTY:
Iron Metabolism. Utilization of intravenous radioactive iron. Blood 4, 905 (1949)
- b) FINCH C.A., HEGSTED M., T.D. KINNEY, E.D. THOMAS, C.E. RATH, D. HASKINS, S. FINCH und R.G. FLUHARTY:
Iron metabolism. The pathophysiology of iron storage. Blood 5, 983 (1950)
- c) FINCH S.C. und C.A. FINCH:
Idiopathic hemochromatosis and iron storage disease. Medicine Baltimore 34, 381 (1955)
- d) FINCH C.A.:
Diagnostic value of different methods to detect iron deficiency. Colloquium Geigy: Iron Deficiency. Arosa, Schweiz 25.-29. März 1969. New York-London, Academic Press (1970)
- 30) FREIREICH E.J., A.MILLER, C.P. EMERSON und J.F. ROSS:
The effect of inflammation on the utilization of erythrocytes and transferrin iron for hemoglobin synthesis. J. Clin. Invest. 34, 934 (1955)
- 31) FRESÉN O.:
Orthologie und Pathologie der heterotopen Hämoopoese. Path. u. Path. Anat. 40, 139 (1960)
- 32) GABBRIO B.W., A.SHODEN und C.A. FINCH:
A quantitative fractionation of tissue ferritin and hemosiderin. J. Biol. Chem. 204, 815 (1953)

- 33) GALE E., J.TORRANCE und T. BOTHWELL:
A quantitative estimation of total iron stores in human bone. J. Clin. Invest. 42, 1076 (1963)
- 34) a) GEDIGK P. und G.STRAUSS:
Zur Histochemie des Hämosiderins. Virchow's Arch. Path. Anat. 324, 373 (1953)
- b) GEDIGK P. und G.STRAUSS:
Zur formalen Genese der Eisenpigmente. Virch. Arch. Patn. Anat. 326, 172 (1954)
- c) GEDIGK P.:
Die funktionelle Bedeutung des Eisenpigmentes. Ergeb. allgem. Path. 38, 1 (1958)
- 35) GEISENBERG:
zitiert in: Askanazy: Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie. Knochenmark. Berlin, Julius Springer(1927)
- 36) GOLDBERG A.:
Discussion. In: Clinical Symposium on Iron Deficiency. Hallberg L. (Hrsg.). Arosa, Schweiz, 25.-29. März 1969. London- New York, Academic Press (1970)
- 37) a) GÖTZE Ch., K.H. SCHÄFER, H.C. HEINRICH und H. BARTELS:
Eisenstoffwechselstudien an Frühgeborenen und gesunden Reifgeborenen während des ersten Lebensjahres mit dem Ganzkörperzähler und anderen Methoden. Mschr.Kind.heilk. 118, 211 (1970)
- b) GÖTZE Ch., E. SCHMERLINSKI und H.C. HEINRICH:
Cytochemie des Nichthämoglobineisens in Knochenmarkszellen und intestinale Eisenresorption bei verschiedenen Anämien des Kindesalters. Mschr. Kinderheilk. 119,13 (1971)
- 38) a) GRANICK S. und L. MICHAELIS:
Ferritin and apoferritin. Science 95, 439 (1942)
- b) GRANICK S. und L.MICHAELIS:
Ferritin. I. Physical and chemical properties of horse spleen ferritin. J. Biol. Chem. 146, 451 (1942)
- c) GRANICK S. und L.MICHAELIS:
Ferritin. II. Apoferritin aus Pferd milz. J. Biol. Chem. 149, 91 (1943)
- d) GRANICK S.:

Ferritin: Its Properties and Significance for Iron Metabolism. Chem. Rev. 38, 379 (1946)

- 39) HALLBERG L.:
Prevalence of iron deficiency in Sweden. In: Colloquium Geigy, Iron Deficiency. Arosa, Schweiz 25.-29. März 1969 New York-London, Academic Press (1970)
- 40) HALLGREN B.:
Hemoglobin formation and storage iron in protein deficiency. Acta Societatis Medicorum Upsaliensis 59, 79 (1953). Zitiert von Seip M. und S. Halvorson. Acta Paed. Scand. 45, 600 (1956)
- 41) HANSEN H.A. und A. WEINFELD:
Hemosiderin estimations and sideroblast counts in the differential diagnosis of iron deficiency and other anemias. Acta Med. Scand. 165, 333 (1959)
- 42) a) HAUSMANN K., R. KUSE, W.V. SONNENBERG, H. BARTEKS und H.C. HEINRICH:
Inter-relations between iron stores, general factors and intestinal iron absorption. Acta haemat. 42, 203 (1969)
b) HAUSMANN K. und R. KUSE:
Non-Heme-Iron in bone iron squash preparation. Colloquium Geigy: Iron Deficiency. Arosa, Schweiz, 25.-29. März 1969 New-York-London, Academic Press. (1970)
- 43) a) HEILMEYER L. und K. PLÖTNER:
Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena, Fischer (1937)
b) HEILMEYER L.:
Die Eisentherapie und ihre Grundlagen. Leipzig, Hirzel (1944)
c) HEILMEYER L.:
Ferritinstudien. Dtsch. Med. Wschr. 80, 2 (1955)
d) HEILMEYER L., W. KEIDERLING und F. WÖHLER:
Der Eisenstoffwechsel beim Infekt und die Entgiftungsfunktion des Speichereisens. Dtsch. Med. Wschr. 83, 1965 (1958)
e) HEILMEYER L.:
In: Handbuch der gesamten Hämatologie. Band 2. München und Berlin. Urban und Schwarzenberg (1959)

f) HEILMEYER L.:

Der Eisenstoffwechsel bei Infekt und die Schutzfunktion des Speichereisens. In: International Society of Hematology (VII. Congress, Rom, 7.-13. September 1959), New York (1960)

g) HEILMEYER L.:

Altes und Neues vom Eisenstoffwechsel. Münch.Med. Wschr. 107, 805 (1965)

44)a) HEINRICH H.C., und H. BARTELS:

Bestimmungsmethoden und Normalbereiche der intestinalen Eisenresorption beim Menschen. Klin. Wschr. 45,553 (1967)

b) HEINRICH H.C., H. BARTELS, B. HEINISCH, K. HAUSMANN, R. KUSE, W. HUMKE und H.J. MAUSS:

Intestinale ⁵⁹-Fe-Resorption und prälatenter Eisenmangel während der Gravidität des Menschen. In: Colloquium Geigy, Iron Deficiency. Arosa, Schweiz, 25.-29. März 1969. London-New York, Academic Press (1970)

c) HEINRICH H.C.:

Intestinal Iron Absorption in Man. Colloquium Geigy, Iron Deficiency. Arosa, Schweiz, 25.-29.März 1969. London-New York, 1970

45) HERSHKO Ch., A.KARSAI, L. EYLON und J. IZAK:

The effect of chronic iron deficiency on some biochemical functions of the human hemopoietic tissue. Blood 36, 321 (1970)

46) HETTCHE O.H.:

Die Bedeutung der körpereigenen Metalle für die Toxinentgiftung des Organismus. Klin. Wschr., 17, 1437 (1939)

47) v. HEVESY G.:

Anwendung von Isotopenindikationen in physiologischen Untersuchungen. Klin. Wschr. 35, 201 (1957)

48) HONETZ N., H. KLOTZ und E. NEUMANN:

Eisenstoffwechseluntersuchungen bei Polycythämia vera. Fol. Haematolog., Leipzig, 95, 398 (1971)

49) HUSER H.:

Diskussion. In: Iron Deficiency. Colloquium Geigy. Arosa, Schweiz, 25.-29. März 1969, London-New York, Academic Press (1970)

50) HUTCHISON H.E.:

The significance of stainable iron in sternal marrow sections. Blood 8, 236 (1953)

51) JACOB C.:

Diss. Straßburg 1887. Zitiert nach Masshoff, W. und P. Gruner: Acta haem. 5, 19 (1951)

52) JANOFF:

Journ. théoret.biol., 7, 168 (1964), zitiert in Heilmeyer, L.: Münch.Med.Wschr. 107, 805 (1965)

53) JAMESON S., KILLANDER A. und B. WADMAN:

Iron deficiency anemia and "normal" bone marrow hemosiderin. Blut 23, 61 (1971)

54) JONES O.P.:

Selective binding sites for the transfer of ferritin into erythroblasts. J. Nat. Cancer Inst. 35, 139 (1956)

55) a) KEIDERLING W. und F. WÖHLER:

Zur Physiologie und Pathologie des Speichereins: eine Methode zur quantitativen Bestimmung des Ferritins. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 221, 418 (1954)

b) KEIDERLING W., H.A.E. SCHMIDT und W. LEE:

In: Radioaktive Isotopen in Klinik und Forschung. Band II, 1956. München-Berlin, Urban & Schwarzenberg

c) KEIDERLING W. und H.A.E. SCHMIDT:

Die infektiöse und neoplastische Eisenstoffwechselstörung. In: Eisenstoffwechsel, Keiderling W. (Hrsg.), Stuttgart, Georg Thieme (1959)

d) KEIDERLING W. und F. WÖHLER:

Die Bestimmung des Ferritins und Hämosiderins. In: Eisenstoffwechsel; Keiderling W. (Hrsg.); Stuttgart, Georg Thieme (1959)

56) KOLLER S.:

Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. 4. Aufl. Darmstadt, Dr. Dietrich Steinkopff (1969)

57) KOSZEWSKI B.J.:

Über die Hämosiderinphagozytose in den Knochenmarks-Plasma-

- zellen. Hely. Med. Acta 18, 175 (1951)
- 58) KUHN R., SÖRENSEN N.A. und L. BIRKHOFER:
Über die Eisenproteide der Milz: der Bauplan des Ferritins. Ber. dtsh.chem. Ges. 73, 823 (1940)
- 59) LANINI G.:
Etude du metabolisme du fer au moyen du Fe^{59} , observation d'un cas d'hémochromatose. Helv. med. Acta 22, 401 (1955)
- 60) LAUFBERGER V.:
Sur la cristallisation de la ferritine. Bull. Soc. Chim. biol. 19, 1575 (1937)
- 61) LAWRENCE J.L.:
J. Clin. Invest. 30, 1512 (1951), zitiert nach Vanotti A. in: Physiopathology of Reticuloendothelial System. Blackwell Scientific Publications. Oxford (1957)
- 62) LUBARSCH O.:
Pathologische Anatomie der Milz. In: Handbuch Henke-Lubarsch. Band 1/2. Berlin, Julius Springer (1927)
- 63) LUNDIN P., E. PERSSON und A. WEINFELD:
Comparison of hemosiderin estimation in bone marrow sections and bone marrow smears. Acta Med. Scand., 175, 383 (1964)
- 64) MANCHANDA S.S., H. LAL und S. KHANNA:
Iron Stores in Health and Disease. Arch. Dis. Child. 44, 580 (1969)
- 65) MASSHOFF W. und P. GRUNER:
Das Eisen im punktierten Knochenmark. Acta Haemat. 5, 19 (1951) und Acta Haemat. 5, 344 (1951)
- 66) MAXIMOW A.:
Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen. Band II, 1. Die Gewebe. Berlin, Julius Springer (1927)
- 67) MAZUR A., J. LITT und E. SHORR:
Chemische Eigenschaften des Ferritins. J. biol. chem. 187, 473 (1950)
- 68) McCANCE R.A. und E.M. WIDDOWSON:
Iron Excretion and metabolism in man. Nature 152, 326 (1943)

- 69) McCREA P.C.:
Marrow iron examination in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 17, 89 (1958)
- 70) McFARLANE D.B., P.H. PINKERTON, J.H. DAGG und A. GOLDBERG:
Incidence of iron deficiency, with and without anemia, in women in general practice. Brit. J. Haemat. 13, 790 (1967)
- 71) McKAY R.H. und R.A. FINEBERG:
Chemical studies on hemosiderin. Federation proc. 17, 272 (1958)
- 72) a) MICHAELIS L., C.D. CORYELL und S. GRANICK:
Ferritin III. The magnetic properties of ferritin and some other colloidal ferric compounds. J.Biol.Chem. 148, 463 (1943)
- b) MICHAELIS L.:
Ferritin und Apoferritin. Adv. Prot. Chem. 3, 53, (1947)
zitiert nach Wöhler F. und W. Otte: Acta haemat. 26, 81 (1961)
- 73) a) MOORE C.V. und R. DUBACH:
Metabolism and requirements of iron in the human: report to Council on Foods and Nutrition. J. Amer. Med. Ass. 162, 197 (1956)
- b) MOORE C.V.:
Iron nutrition, in: Gross, F. (Hrsg.): Iron Metabolism. Berlin (1964) (S. 241)
- c) MOORE E.H. und M.N. WALTERS:
Iron storage in human disease. Fractionation of hepatic and splenic iron into ferritin and hemosiderin with histochemical correlations. J.Clin. Path. 16, 101 (1963)
- 75) a) MOURIQUAND L., E. LEJEUNE, D. GERMAIN und J. MAITRE-PIERRE:
Le fer médullaire dans les maladies rhumatismales. Nouv. Rev. Franc. Hémat. 2, 55 (1962)
- b) MOURIQUAND L., R. GILLY, C. BACHELOT und J. JOBERT:
Le fer médullaire dans la mucoviscidose. Nouv. Rev. Franc. Hémat. 7, 339 (1967)
- 76) MUIRHEAD E.E., G. CRASS, F. JONES und J.U. HILL:
zitiert von Masshoff W. und P. Gruner: Acta Haemat. 5, 19 (1951) - -

- Arch. Int. Med. 83, 477 (1949)
- 77) NEUKOMM S.:
Fer ionique et système réticulo-endothélial périphérique.
Acta anat. (Basel) 1, 411 (1946)
- 78) NEUMAN E.:
Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Pigmente.
Virch. Arch. Path. nat. 3, 25 (1888)
- 79) NIXON R.K. und J.P. OLSON:
Diagnostic value of marrow hemosiderin patterns. Ann.
Int. Med. 69, 1249 (1968)
- 80) PEXA M.:
Depoteisen im Knochenmark. Blut 13, 221 (1966)
- 81) PIRRIE R.:
The influence of age upon serum iron in normal subjects.
J. Clin. Path. 5, 10 (1952)
- 82) POLLYCOVE M. und R. MORTIMER:
The quantitative determination of iron kinetics and hemo-
globin synthesis in human subjects. J. Clin. Invest. 40,
753 (1961)
- 83) PRATT P.T. und E. JOHNSON:
Marrow iron stores in anaemia. Arch. Int. Med. 93, 725
(1954)
- 84) PRITCHARD J.A. und R.A. MASON:
Iron stores of normal adults and replenishment with oral
iron therapy. J.A.M.A. 190, 897 (1964)
- 85) QUINCKE:
Dtsch. Archiv f. klin. Medizin 25, 567 (1880), zitiert von
M.B. Schmidt: Verh. Dtsch. Path. Ges., 15. Tagung, Straß-
burg (1912) (S. 91)
- 86) RAABLAUF B. und H. KUMMER:
Differentialdiagnose der Polyglobulien mit Hilfe ferro-
kinetischer Untersuchungen. Schweiz. Med. Wschr. 98, 76
(1968)
- 87) RATH C.E. und C.A. FINCH:
Sternal Marrow Hemosiderin. J. Lab. Med. 33, 81 (1948)
- 88) RAVOULT P.P., G. VIGNON, E. LEJEUNE und J. MAITREPIERRE:
Anémie et troubles du métabolisme du fer au cours de la

- polyarthrite chronique. Bull. Acad. Med. 144, 182 (1960)
- 89) RECHENBERGER J. und E. SCHAIRER:
Leber- und Milz-Eisen bei verschiedenen Infektionskrankheiten. Virch. Arch. Path. Anat. 315, 236 (1948)
- 90) RICHMOND J., D.L. GARNER, L.M.H. ROY und J.R. DITHIE:
Nature of anemia in rheumatoid arthritis. III. Changes in the bone marrow and their relation to other features of the disease. Ann.Rheum. Dis. 15, 217 (1956)
- 91) RICHTER G.W.:
A study of hemosiderosis with the aid of electron microscopy with observations on the relationship between hemosiderin and ferritin. J.Exp. Med. 106, 203 (1957)
- 92) ROMEIS B.:
Mikroskopische Technik. 16. Aufl. München-Wien, R. Oldenbourg, 1968
- 93) ROTH O., B. JASINSKI und H.v.BIDDER:
Das Gewebeeisen beim Menschen bei normalen und pathologischen Zuständen. Helv. med. Acta 18, 159 (1951)
- 94) ROTHEN A.:
Ferritin and apoferritin in the ultracentrifuge. J.Biol. Chem. 152, 679 (1944)
- 95) SACHS L.:
Statistische Auswertungsmethoden. Berlin, Julius Springer (1968)
- 96) SANDRITTER W., B. Thorell, W. SCHUBERT und G. SCHLÜTER:
Mikrospektrophotometrische Untersuchungen am Hämosiderin. Virchow. Arch. 340, 352 (1966)
- 97) SADDI R. und G. SCHAPIRA:
Iron Requirements during Growth. Colloquium Geigy: Iron Deficiency. Arosa, Schweiz, 25.-29. März 1969. London-New York (1970)
- 98) SCHAPIRA G., J.C. DREYFUS und J. CRULE
Sang 24, 142 (1953), zitiert von Heilmeyer L., Gesamte Hämatologie, Band 2. München-Berlin, Urban Schwarzenberg (1959)

- 99) SCOTT D.D. und J.A. PRITCHARD:
Iron deficiency in healthy young college women.
J.Am.med.Ass. 199, 147 (1967)
- 100) SCHÄFER K.H.:
Zur Pathogenese der Infektanämie, insbesondere ihre Beziehung zum Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. Klin. Wschr. 19, 590 (1940)
- 101) a) SCHMIDT M.B.:
Über die Organe des Eisenstoffwechsels und die Blutbildung bei Eisenmangel. Verh. Dtsch. Path. Ges., 15. Tagg., Straßburg (1912) (S. 91)
- b) SCHMIDT M.B.:
Der Eisenstoffwechsel. In: Handbuch normaler und pathologischer Physiologie. Band 16, Teil 2, S. 1644. Berlin, Julius Springer (1931)
- 102) SCHMIEDEBERG O.:
Über das Ferratin und seine diätetische und therapeutische Anwendung. Arch. Exper. Path.u.Pharm. 33, 101 (1894)
- 103) SCHULTEN H. und W. PRIBILLA:
Eisentherapie. In: Keiderling W. (Hrsg.): Eisenstoffwechsel. Stuttgart, Georg Thieme (1959)
- 104) SCHULZ K., P. NOFOTNY, G. BAST, S. PREUSSNER, H. KONRAD und H. KIENCKE:
Vergleichende Untersuchungen zur Erythrocytenkinetik und zur Knochenmarks-Morphologie bei Patienten mit Osteomyelosklerose und Osteomyelofibrose. Act. haem. 43, 280 (1970)
- 105a) SCHWIETZER C.H.:
Eiweißmangel als ätiologisches Moment der Hämochromatose. Dtsch. Med. Schr. 77, 17 (1952)
- b) SCHWIETZER C.H.:
Untersuchungen über das Hämosiderin. Acta Haemat. 10, 174 (1953)
- 106) SEIP M. und S. HALVORSEN:
Erythrocyte production and iron stores in premature infants during the first months of life. Acta Paed. Scand. 45, 600 (1956)

- 108) a) SHODEN A. und Ph. STURGEON:
Hemosiderin. A physico-chemical study. Acta Haemat. 23,
376 (1960)
- b) SHODEN A. und Ph. STURGEON:
Formation of hemosiderin and its relation to ferritin.
Nature 189, 846 (1961)
- c) SHODEN A., B.W. GABBRIO und C.A. FINCH:
Relationship between ferritin and hemosiderin in rabbits
and man. J. Biol. Chem. 204, 823 (1953)
- 109) SIEGMUND H.:
Untersuchung zur Pathogenese der Endokarditis. Virch.
Arch. path. Anat., 290 (1933)
- 110) SORENSON G.D.:
Electronic microscopic observation of bone marrow from
patients with sideroblastic anemia. Amer. J. Path. 40,
297 (1940)
- 111) STARKENSTEIN E. und U. WEDEN:
Über das anorganische Eisen des Organismus. Arch. f.
exper. Path. u. Pharm 134, 274 (1928)
- 112) STEVENS A.R. Jr., D.H. COLEMAN und C.A. FINCH:
Iron metabolism: clinical evaluation of iron stores.
Ann. Int. Med. 38, 199 (1953)
- 113) a) STURGEON P.:
Iron metabolism. A review with special consideration of
iron requirements during normal infancy. Pediatrics 18,
267 (1956)
- b) STURGEON P. und A. SHODEN:
Mechanisms of iron storage. In: Gross, F. (Hrsg): Iron
Metabolism. Berlin, Julius Springer (1964) (S. 121)
- 114) THOENES F. und R. ASCHAFFENBURG:
Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. Abh.
Kinderheilk. 35, 103 (1934) (Berlin)
- 115) TRUBOWITZ S., MILLER W.L. und J.C. ZAMORA:
The quantitative estimation of non-heme iron in human
marrow aspirates. Amer. J. Clin. Path. 54, 71 (1970)
- 116) UNDRITZ E.:
In: Iron Metabolism. F. Gross (Hrsg.). Berlin, Julius

Springer (1964)

- 117) VANOTTI A.:
The role of reticuloendothelial system in iron metabolism. In: Physiopathology of Reticuloendothelial System. Oxford, Blackwell Scientific Publications (1957)
- 118) a) VERLOOP M.C.:
Iron depletion without anemia: a controversial subject. Blood 36, 657 (1970)
- b) VERLOOP M.C., K.S. LIEM und J.F. DE WIJN:
Iron depletion and anemia due to iron deficiency. Colloquium Geigy: Iron deficiency. Arosa, Schweiz, 25.-29. März 1969. London-New-York: Academic Press (1970)
- 119) VIALA J.J., Y. BARBIER, P.A. BYRON und A. DECHAVANNE:
Confrontation entre histologie médullaire et métabolisme du fer radioactif dans les insuffisances médullaires e valeur pronostique de ce dernier examen. Nouv. Rev. Franc. Hémat. 9, 841 (1969)
- 120) VOGELBERG K.:
Histochemischer Eisennachweis im Knochenmark. Med. Klinik 59, 165 (1964)
- 121) WALLERSTEIN R.O. und M. POLLYCOVE:
Bone marrow hemosiderin and ferritin patterns in anemia. Arch. Int. Med. 101, 148 (1958)
- 122) WEIDENREICH:
zitiert in: Askanazy M: Handbuch der spez. path. Anatomie. Berlin, Julius Springer (1927)
- 123) a) WEINFELD A.:
Storage iron in man. Acta med. Scand., Suppl. 427, 1 (1964)
- b) WEINFELD A.:
Iron Stores. Colloquium Geigy: Iron Deficiency. Arosa, Schweiz, 25.-29. März 1969. London-New York, Academic Press (1970)
- 124) WENDEROTH H.:
Das Eisen im punktierten Knochenmark. Acta Haemat. 5, 338 (1951)
- 125) WERNER W.:
Das Hämosiderin im postmortalen Knochenmark des Menschen.

Gegenbaur. Morphol. Jahrbuch 109, 219 (1966)

126) a) WÖHLER F.:

Zur Physiologie und Pathologie des Speichereisens.
Dtsch. Med. Wschr. 80, 30 (1955)

b) WÖHLER F.:

Über die Natur des Hämosiderins und sein Verhalten im
Organismus. Habil. Schrift, Freiburg:Brsg. 1958

c) WÖHLER F.:

Über den histochemischen Eisennachweis. - Über das De-
poteisen Ferritin. In: Eisenstoffwechsel. Keiderling W.
(Hrsg.), Stuttgart, Georg Thieme (1959)

d) WÖHLER F., W. OTTE und M. FÜLGRAF:

Zur Pathologie des Speichereisens. I. Mitteilung: Ferri-
tin- und Hämosideringehalt menschlicher Organe bei Leber-,
Nieren- und Kreislauferkrankungen. Acta haem. 25, 337 (1961)

e) WÖHLER F. und W. OTTE:

Zur Pathologie des Speichereisens. II. Mitteilung: Ferri-
tin- und Hämosideringehalt menschlicher Organe bei ent-
zündlichen Erkrankungen, Geschwülsten und Krankheiten des
blutbildenden Systems. Acta haemat. 26, 81 (1961)

f) WÖHLER F.:

Über die Natur des Hämosiderins. Acta Haemat. 23, 342
(1960)

127) ZIEGLER F.B.:

Zur Kenntnis der Eisenablagerungen in verschiedenen Orga-
nen des menschlichen und tierischen Organismus. Zbl. All-
gem. Path. 5, 847 (1849)

128) ZIZZA F. und M. BLOCK:

The interrelationship of the serum iron, iron binding
capacity and tissue iron. Acta Haemat. 25, 1 (1961)

Für die Überweisung des Themas, die Überlassung des
histologischen Materials, sowie für die freundliche
Unterstützung möchte ich Herrn Prof. Dr. R. B u r k-
h a r d t herzlich danken.

LEBENS LAUF

Am 8. September 1944 wurde ich in Zittau geboren. - In München besuchte ich von 1950 bis 1954 die Volksschule und anschließend bis 1963 das Realgymnasium am Anger. Im Wintersemester 1963/64 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilian-Universität in München für das Studium der Humanmedizin, das ich im Dezember 1969 mit dem Medizinischen Staatsexamen abschloß.

Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit erlangte ich im Februar 1971 die Approbation als Ärztin. Am 1. März 1971 begann ich meine Weiterbildung zur Fachärztin für Kinderheilkunde an der Universitäts-Kinderklinik in Florenz.





